

PARIIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1972

THÈSE

N° 68

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Gérard BEAL

Né le 6 Décembre 1939 à NEVERS (NIEVRE)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1972

PROBLEMES ACTUELS
DES MENINGOCOCCIES FULMINANTES
(A PROPOS DE 27 OBSERVATIONS CHEZ L'ENFANT)

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1972

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Gérard BEAL

Né le 6 Décembre 1939 à NEVERS (NIEVRE)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PROBLEMES ACTUELS
DES MENINGOCOCCIES FULMINANTES
(A PROPOS DE 27 OBSERVATIONS CHEZ L'ENFANT)

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI Professeur



A ma femme,

A mon fils,

A mes parents,

A mes amis.

A mon père, le Docteur Gustave BEAL,
Stomatologiste Honoraire des Hôpitaux de Paris
Professeur au Collège de Médecine

Il a toujours été pour moi un exemple
Qu'il trouve ici le témoignage de ma
profonde affection.

1. The first
2. The second
3. The third
4. The fourth

It is a very important part of the system
and it is very important to the system
and it is very important to the system

It is a very important part of the system
and it is very important to the system
and it is very important to the system



A mon Maître, Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI
Professeur de la Chaire de Clinique Pédiatrique

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a fait le grand honneur d'en accepter
la présidence

Qu'il veuille bien trouver ici un faible
témoignage de ma reconnaissance pour la
sollicitude qu'il a manifesté à mon égard
et l'enseignement qu'il m'a prodigué.

A mon ami le Docteur Yves LE BOUAR

dont les conseils m'ont été précieux
tout au long de ce travail

Qu'il trouve ici un témoignage de ma
gratitude et de mon amitié.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547101_0038

Aux Médecins des Unités de Soins Intensifs pour Enfants

des Enfants-Malades (Professeur MALLET)

Professeur Agrégé M. CLOUP

Docteur J.P. FOURNET

Docteur H. LEBONT

de Saint-Vincent-de-Paul (Professeur THIEFFRY)

Professeur Agrégé G. HUAULT

Docteur J.B. JOLY

Docteur J. KACHANER

Docteur H. LE LOC'H

de Bretonneau (Professeur Agrégé MATHIEU)

Docteur BEAUFILS

Docteur LEJEUNE

qui m'ont confié leurs dossiers et
m'ont aidé de leur grande expérience.

En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur JOSSO,

A Monsieur le Docteur COSSON,

qui m'ont initié aux problèmes
de la coagulation.

Avec toute ma gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

EXTERNAT

- Monsieur le Professeur PADOVANI
- Monsieur le Docteur ANTONELLI
- Monsieur le Professeur BOUSSER
- Monsieur le Professeur LACOMME
- Monsieur le Docteur MORIN
- Monsieur le Docteur PERROT
- Monsieur le Professeur LAMBLING

INTERNAT

- Monsieur le Docteur PERROT
- Monsieur le Docteur VESLOT
- Monsieur le Professeur Agrégé ALISON
- Monsieur le Professeur SERINGE
- Monsieur le Professeur Agrégé JOS
- Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE
- Monsieur le Professeur Agrégé PAUPE
- Monsieur le Professeur MOZZICONACCI
- Monsieur le Professeur Agrégé ATTAL
- Monsieur le Professeur Agrégé GORIN
- Monsieur le Professeur LAPLANE
- Monsieur le Professeur Agrégé LASFARGUES
- Monsieur le Professeur Agrégé ROY
- Monsieur le Professeur Agrégé FONTAINE

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

En reprenant 27 observations dans diverses unités de soins intensifs pour enfants, nous avons tenté de dégager, après une analyse clinique, biologique et évolutive, les éléments de pronostic.

A l'idée ancienne d'insuffisance surrénale aiguë par nécrose hémorragique, il faut substituer la notion de choc endotoxinique auquel s'associe, dans un certain nombre de cas, une coagulopathie de consommation.

1 - Traitement d'urgence à l'Hôpital d'origine
2 - Surveillance ultérieure en Réanimation où les problèmes secondaires sont loins d'être réglés et nécessitent une surveillance sans faille. Cette collaboration doit améliorer le pronostic d'une maladie très sévère dont la mortalité s'élève, dans notre série, à 63%.

CHAPITRE I

- HISTORIQUE ET DEFINITIONS

A.- HISTORIQUE

- 1911 - WATERHOUSE (115) à propos de 15 cas établit la
la symptomatologie du syndrome qui portera son nom.
- 1918 - FRIDERICHSEN (38) précise le syndrome sur les 30 cas
de la littérature. Refait une mise au point en
1956 (39).
- 1951 - NELSON - NEWMAN (91) Première guérison avec les
corticoïdes
- 1959 - LITTLE Première guérison par l'Héparine
- 1958 - MARGARETTEN)
1965 - MCKAY) Physio-pathologie
1966 - HARDAWAY)
1969 - LASCH)

B.- DEFINITIONS

On trouve souvent confondus dans la littérature médicale
les terme de

- Purpura Fulminans de HENOC
- Syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN
- Méningococcie Fulminante ou suraiguë
- Purpura méningococcique gangréneux

PURPURA FULMINANS (de HENOC)	(49)
------------------------------	------

. En 1887, HENOC rapportait 4 cas dont 2 personnels
pouvant se résumer ainsi :

.../...

Cas 1 : enfant de 5 ans chez lequel se développe en quelques heures de larges ecchymoses au thorax puis aux membres, 10 jours après une pneumonie lobaire. On notait par ailleurs une fièvre à 38°8, une anémie et des douleurs si vives qu'elles nécessitèrent la morphine. Un collapsus précéda de peu le décès et l'autopsie ne montra qu'une "anémie" diffuse des organes internes.

Cas 2 : enfant de 2 ans. Ecchymoses 11 jours après une scarlatine, au niveau des 2 jambes. A l'examen le 14ème jour, elle était apyrétique et anémique. Son bras gauche, très enflé jusqu'à l'épaule, était bleu-noir, et sur ses jambes existaient de larges ecchymoses dont une recouverte de bulles. Elle mourut le lendemain après un collapsus. L'autopsie fut négative.

Ainsi il ne s'agit pas d'un choc méningococcique et les auteurs anglo-saxons utilisent ce terme pour désigner, comme le précisent HJORT, RAPPAPORT et JORGENSEN (53)

- 1) une maladie exceptionnelle de l'enfant
- 2) précédée d'une infection bénigne (streptocoque et varicelle avant tout)
- 3) caractérisée par le développement en quelques heures, parfois en plusieurs poussées, d'hémorragies cutanées diffuses qui entraînent anémie et choc hémorragique.

C'est pourquoi le terme de Purpura Fulminans Méningococcique ne paraît pas adéquat.

.../...

SYNDROME DE WATERHOUSE-FRIDERICHSEN

(115, 38, 39)

En 1918, FRIDERICHSEN (38) à propos de 2 méningites foudroyantes, reprend les 30 cas de la littérature et précise les caractéristiques de ce syndrome

- 1) Syndrome infectieux de début brutal avec hyperthermie
- 2) Purpura diffus, confluant en grands placards ecchymotiques (en carte de géographie).
- 3) Signes de choc avec cyanose très particulières au niveau des ongles, des lèvres, très instable dans le temps (disparaissant d'un moment à l'autre).
- 4) Evolution suraiguë MORTELLE en moins de 48 heures
- 5) Hémorragies des surrénales à l'autopsie expliquant la mort par Insuffisance Surrénale aiguë (+++)

En 1955, dans une publication plus récente (39) il précise que cette "apoplexie surrénale" est due :

- non seulement au méningocoque dans 80% des cas
- mais aussi à d'autres germes :
 - . H.Influenzae
 - . Streptocoque
 - . Staphylocoque
 - . Pneumocoque

Ce syndrome basé sur une constatation anatomique (dont découle une conception physio-pathologique pour FRIDERICHSEN) répond donc à de multiples étiologies microbiennes et prête ainsi à confusion.

.../...

PURPURA GANGRENEUX OU NECROTIQUE (MENINGOCOCCIQUE)

Décrit pour la première fois par MARTIN, DE GUINARD en 1884, il ne doit pas être confondu avec les formes fulminantes dont il se distingue par l'absence de signe de choc. Le caractère nécrotique ou gangréneux est donc un élément contingent du syndrome de méningococcies fulminantes, sans signification particulièrement péjorative puisqu'il se rencontre dans des formes sans collapsus.

MENINGOCOCCIES FULMINANTES

(ou méningococcies avec choc)

Sous ce terme que nous emploierons, la description clinique de FRIDERICHSEN garde toute sa valeur hormis l'évolution mortelle. Si elle reste encore très fréquente à l'heure actuelle, les cas rapportés dans la littérature font état de plus en plus de guérison depuis une dizaine d'années, grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie du syndrome et partant , d'un traitement mieux adapté, véritable réanimation d'urgence.

C.- COMPREHENSION ACTUELLE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME

1.- Ce n'est pas une Insuffisance Surrénale Aiguë secondaire à l'Hémorragie bilatérale des surrénales comme on l'avait longtemps cru avec FRIDERICHSEN.

Progressivement, un certain nombre d'arguments sont venus combattre cette explication :

- les corticoïdes n'ont pas transformé le pronostic comme on aurait pu s'y attendre et comme on l'observe dans les poussées aiguës de maladie d'Addison. Le rôle

.../...

de la nécrose hémorragique doit alors être reconsidéré car elle ne peut expliquer l'évolution foudroyante habituelle.

- La nécrose hémorragique des surrénales, faite de glandes pourpres, tendues, énormes, gonflées par un volumineux caillot sanguin, est certes fréquente mais elle est loin d'être constante et s'associe, quand elle existe, à un aspect hyperhémie et hémorragique de la plupart des autres organes : foie, rate, intestins, poumons...

- La surrénalectomie bilatérale chez le singe n'entraîne qu'une détérioration lente de l'état général que peut précipiter une infection intercurrente, mais une perfusion de soluté ou des corticoïdes peuvent ressusciter l'animal moribond.

- Plusieurs auteurs ont exploré la fonction cortico-surrénale au cours des méningococcies fulminantes : non seulement il n'y a pas de déficit mais la cortisolemie est très au-dessus de la normale, supérieure à celle obtenue après stimulation par l'ACTH ; le taux d'ACTH y est également plus élevé que dans aucune autre maladie infectieuse (GIRARD (40), MELBY (84), STIEHM et DAMROSCH (101)).

2.- Le tableau est tout à fait comparable à celui du choc endotoxinique expérimental.

EBERT et coll (1955) puis MAY (79) ont en effet démontré que l'évolution foudroyante de certaines méningococcies était le reflet d'un choc infectieux. Les phénomènes hémodynamiques du choc sont avant tout liés à des modifications portant sur le système vasculaire périphérique par action directe des catécholamines libérées par l'endotoxine (cf chapitre V sur la physiopathologie).

.../...

Les différentes phases du choc sont maintenant bien connues.

L'emploi d'agents pharmacodynamiques dans l'expérimentation sur le choc endotoxinique a apporté des éléments intéressants tant en ce qui concerne sa compréhension que sa thérapeutique.

3.- Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est actuellement invoquée pour expliquer la nécrose hémorragique. Elle induit une thrombose avec des lésions hémorragiques secondaires et permet de comprendre la fréquence des troubles de l'hémostase constatée dans les méningococcémies fulminantes.

Doit-on penser comme le soutient HARDAWAY (46, 47) que cette coagulopathie explique la défaillance multiviscérale du choc irréductible par les lésions cellulaires définitives qu'elle crée ? Il est certain que la CIVD est un facteur aggravant, mais il est vrai également que des collapsus non récupérés ne s'accompagnaient pas de stigmates typiques de coagulopathie de consommation dans certaines de nos observations.

L'Héparine s'est révélée efficace pour prévenir ce phénomène chez l'animal, aussi a-t-elle été proposée dans le traitement de ce syndrome afin de lutter contre les microthromboses qui aggravent le choc et le rendent probablement irréversible.

En conclusion :

Les méningococcies fulminantes réalisent une septicémie à Gram négatif qui inonde brutalement l'organisme d'endotoxines. L'endotoxine lèse (directement ou non) l'endothélium capillaire, libère un excès de catécholamines qui séquestrent une grande partie du volume sanguin au niveau des capillaires tout particulièrement dans le territoire splanchnique. L'hypovolémie jointe à la chute du retour veineux au coeur doit expliquer

.../...

le collapsus avec défaillance cardiaque. Des microthromboses locales par action directe de l'endotoxine et blocage sanguin entraînent une thrombopénie avec chute des éléments du complexe prothrombique, plus ou moins prononcés, réalisant au maximum une coagulopathie de consommation (CIVD) sévère mais inconstante. Si le collapsus persiste, l'anoxie tissulaire jointe à l'acidose locale et aux troubles de l'hémostase aboutit à une nécrose cellulaire avec suffusions hémorragiques poly-viscérales. Ceci explique la diffusion variable des lésions et l'inconstance de l'hémorragie des surrénales qui n'est que le reflet de cette phase terminale (irréversible) du choc endotoxinique.

-:-:-:-:-

CHAPITRE II

- RESUME DES OBSERVATIONS -

OBSERVATION N° 1

Valérie C... 4 ans, 16 kg, n'a aucun antécédent particulier en dehors d'une rhinopharyngite datant de 15 jours (traitée par Hexacycline).

La maladie débute le 01.12.70 dans l'après-midi : l'enfant est grognon à l'école. Vers 17 H. elle se plaint de douleurs de la fosse iliaque et de frissons, température 39°5, vomissements. A 23 H. apparition d'un purpura sur thorax et abdomen. La température est alors à 41°.

- A l'admission (H₀), l'enfant est consciente et tonique.

Examen clinique normal en dehors du purpura. Aucun signe méningé. Leucocytes à 7400, dont 35% de PN. 170.000 plaquettes/mm³.

L.C.R. clair : 48 éléments/mm³. L'hémoculture permettra d'isoler un méningocoque.

- A H₁ extension du purpura, mise sous perfusion avec Ampicilline. Hydrocortisone (100 mg) à H₂ car la PA est passée de 9 à 7. Dénu-
dation de la crosse de la saphène et aggravation nette du
collapsus. Après plasma (250 ml) et sang (200 ml) la PA remonte
à 5 avec une bonne recoloration. Jusqu'à l'arrivée en Réanimation
(H₆) l'enfant va recevoir 900 mg d'Hydrocortisone, 250 ml de
Dextran, 200 ml de sang et 600 mg d'Isuprel. Intubation avant
transfert.

- En Réanimation (H₆), persistance du collapsus alors que
l'enfant est consciente. PA 5, PV 8, extrémités froides. 30 ml
d'urines claires au sondage vésical. Purpura très étendu.
Crase sanguine (sous Heparine) I : 1,50 g/l, II : 40%, V : 19%,
VII + X : 29%, Temps de thrombine : 17"/T 16". Plaquettes
15.000/mm³.

- L'Héparine est poursuivie à la dose de 1 mg/kg/6H, tandis que
l'hémodynamique n'est maintenue qu'au prix d'un nouvel apport
de 450 ml de macro-molécules entre H₆ et H₁₀ et de très fortes
doses d'Hydrocortisone : 100 mg toutes les demi-heures. Une
exsanguino-transfusion de 1600 ml de sang frais recueilli sur
ACD est pratiquée à H₁₇ sans amélioration. La PA reste toujours
basse avec une densité < 5 ml/heure malgré de nouveaux apports

.../...

considérables. Le purpura s'étend et devient nécrotique, avec oedème massif des membres inférieurs et rétraction des doigts de type Volkmann au membre supérieur droit.

Décès à H₃₄.

Pas d'examen anatomo-pathologique.

Au total : Enfant de 4 ans. Deux critères** de gravité sur 5 à l'arrivée et collapsus précoce à H₁ non récupéré en deux heures malgré des apports importants. Echec de l'exsanguino-transfusion 15 heures après le début du collapsus.

OBSERVATION N° 2

Catherine O... 17 mois, 10 kg, est bien portante jusqu'au 30.08.1968. Au réveil à 08 H., température 38°5, convulsions à 10 H.

- Admission 4 H. plus tard (H₀) : température à 40°, purpura pétéchial. LCR louche : 200 éléments/mm³, nombreux méningocoques. NFS : 2500 GB. 260.000 plaquettes. Perfusion avec antibiotiques : Ampicilline : 500 mg et Thiophénicol : 300 mg. Extension progressive du purpura. 125 mg d'Hydrocortisone à H₇. Collapsus à H₁₀ avec plusieurs pauses respiratoires et bradycardie extrême plus mydriase. Après Aramine et Rhéomacrodex (30 ml), la PA remonte à 5 à H₁₁ mais aucune diurèse de H₇ à H₁₃. A H₁₆, heure du transfert, bonne PA et diurèse satisfaisante.

* Les heures sont précisées par rapport à l'admission : H₀, dans toutes les observations.

** Critères de gravité de STIEHM et DAMROSCH :

- 1 - Purpura extensif en moins de 12 h.
- 2 - Collapsus à l'admission
- 3 - Neutropénie (< 10.000 GB/mm³)
- 4 - Absence de réaction méningé (< 10 el/mm³)
- 5 - Vitesse de sédimentation basse (< 20 à la 1ère heure)

.../...

- Arrivée en Réanimation à H₁₇ : coma profond, PA à 9 mais extrémités froides et ardoisées avec plaques ecchymotiques diffuses. 55.300 GB, 58% PN, 45.000 plaquettes. Crase sanguine : I : 2g, II : 100%, V : 60%, VII + X : 4%.

Mise en route de l'Héparine à H₂₂ (4 mg/kg/24 h).

Nouveau collapsus irrécupérable dans l'après-midi et décès à H₃₀.

- Examen Anatomo-pathologique :

Hémorragie discrète des surrénales

Ramollissement hémorragique occipital sans thromboses veineuses décelables.

- Au total : Enfant de 17 mois. Deux critères de gravité à l'arrivée. Collapsus 10 H après l'admission sous Ampicilline. Mauvais remplissage vasculaire dans les premières heures.

OBSERVATION N° 3

Gilbert P... 21 mois, 14 kg.

Début brutal le 05.12.1969 dans l'après-midi, par fièvre à 40°2 et purpura.

- A l'admission, état peu alarmant : syndrome méningé discret, purpura péréchiol plus quelques taches ecchymotiques au bras droit, bonne hémodynamique : PA 9,5-6.

PL : 0,5 él/mm³. Culture négative. Hémoculture secondairement positive. Pas de NFS. Crase sanguine : 190.000 plaquettes, II : 64%, V : 100%, VII + X : 100%, Howell 2'/2'.

- A H₇, collapsus profond une heure après mise sous antibiotiques (Ampicilline-Gentamycine). Extension du purpura et apnée. La PA va rester basse ou imprenable pendant 3 h, au cours desquelles l'enfant reçoit : Hydrocortisone (200 mg), Bicarbonate à 42°/oo (40 ml), Héparine (1 mg/kg), Dextran à 5% (50 ml).

.../...

- Arrivée en Réanimation à H₁₂. Etat alarmant : coma profond, collapsus persistant, avec purpura très étendu et ecchymotique aux membres inférieurs.

Correction de l'acidose par 80 mEq de bicarbonate. Dextran, transfusion et Hydrocortisone améliorent un peu la conscience, mais non l'hémodynamique qui reste très médiocre.

L'héparine est poursuivie à la dose de 1/2 mg/kg/6H.

Au cours des 24 h. suivantes, la PA reste toujours basse malgré sang + Isuprel à grosse dose.

Décès à H₄₀.

- Anatomo-pathologie : Surrénales congestives, pas de thromboses veineuses visibles. Méningite microscopique.

Au total : Enfant de 21 mois. Deux critères de gravité à l'arrivée. Collapsus à H₇ après Ampicilline. Retard au remplissage vasculaire, pas d'hémorragie des surrénales.

OBSERVATION N° 4

Maria P..., 1 an, 10 kg, conditions de vie déplorables.

Hospitalisée le 12.01.1971 pour troubles digestifs et fièvre. La mère entre à Broussais le même jour pour une méningite à méningocoque, qui guérira sans problème.

- A l'admission, somnolente mais bonne hémodynamique. Purpura rapidement extensif à H₂.

NFS : 3600 GB/mm³ (8% PN), 70.000 plaquettes

LCR clair : 2 él/mm³. Bactériologie négative (PL et hémoculture).

Collapsus à H₂ rapidement récupéré par 200 ml de plasma et 50 mg d'Hydrocortisone.

- Entre H₂ et H₈, heure d'arrivée en réanimation, reçoit 350 ml de plasma, 1 mg/kg d'Héparine, 600 mg d'Hydrocortisone ce qui permet de maintenir la PA entre 7 et 9.

- En Réanimation (H₈) : conscience et hémodynamique sont bonnes, mais le purpura est très étendu, fait de vastes placards lilas. La PV est à 0 dans l'oreillette droite.

55.000 plaquettes, I : 2,10, II : 51%, V : 16%, VII et X : 46%, Howell 8'50/2'20, Temps de Thrombine 2'/17" (normalisé à 29" après bleu de Toluidine).

On poursuit l'Hydrocortisone à la dose de 100 mg et l'Héparine à la dose de 1,5 mg/kg/24 h. en perfusion continue.

Au cours des 24 premières heures, une tendance nette au collapsus imposera l'apport de 175 ml de sang et 900 ml de Glucosé pour une diurèse basse (130 ml). Progressivement s'installe un oedème très important et dur aux membres inférieurs, conduisant au bout de 24 h. à une situation catastrophique avec oligo anurie, oedèmes monstrueux et ischémie des extrémités, hyperkaliémie 8 mEq°/‰ et acidose métabolique.

Malgré une grande incision de décharge (du canal de Hunter jusqu'au canal calcanéen), puis une dialyse péritonéale, décès à la 72ème heure.

Anatomo-pathologie : surrénales hémorragiques. Pas de thromboses vasculaires. Hémorragies interstitielles au niveau des mollets et du pancréas.

Au total : Enfant de 1 an. Trois critères de gravité à l'admission. Collapsus à H₂ rapidement récupéré. Apport massif de macromolécules les 24 h. suivantes, aboutissant à des oedèmes monstrueux avec anurie. Grand débridement aponévrotique sans effet.

OBSERVATION N° 5

Patricia H..., 13 mois, 8 kg.

Le 11.03.1970 au réveil : pâleur, fièvre, hypotonie et vomissements, puis purpura pétéchiial et convulsions quelques heures plus tard.

- A l'admission : coma, convulsions, 40°4, purpura diffus, discret syndrome méningé et collapsus (extrémités froides, cyanose, PA 6).

PL : 2,8 el/mm³. Culture négative mais méningocoque à l'hémoculture.

NFS 6400 leucocytes, 50% de polynucléaires, 224.000 plaquettes.

I : 2,40 g, V : 65%, VII + X : 59%.

Sous Ampicilline 300 mg/kg/24 h. et Hydrocortisone à faible dose, la situation ne se modifie pas les heures suivantes : coma persistant, 41°, mauvaise hémodynamique.

- Transfert en Réanimation à H₇. Etat très alarmant. Collapsus complet et coma. Taches lilas diffuses sur tout le corps.

.../...

Après intubation et ventilation, on injecte de l'Héparine (1 mg/kg), 100 mg d'Hydrocortisone et du plasma 500 ml en 2 heures. La situation s'améliore puisque à H₁₁ la diurèse a repris. La PA est à 9/4, la PV à 8 et la température à 38° (après être montée à 41°6) sous Pethidine et Chlorpromazine, 250 ml de sang sont encore passés jusqu'à H₁₄ puis l'enfant est mis sous Isuprel en continu.

Le collapsus ne se reproduira plus au bout de 24 heures d'évolution et une hyperinflation liquidienne réagira bien à l'acide Ethacrinique.

Toutefois la situation neurologique est très préoccupante : coma profond et convulsions subintrantes aboutissant à un tableau d'encéphalopathie profonde post-anoxique.

Sur le plan cutané, on voit apparaître une gangrène des extrémités des deux mains et du pied droit conduisant à l'amputation chirurgicale de plusieurs doigts et orteils.

Au total : Forme très sévère chez un enfant de 13 mois. Quatre critères de gravité à l'arrivée. Collapsus prolongé pendant plus de 7 heures par retard important du remplissage vasculaire. Survie avec séquelles cérébrales majeures et amputations des extrémités.

OBSERVATION N° 6

Nathalie W..., 13 mois, 9600 gr.

Début brutal le 13.02.1971 par vomissements, fièvre à 39°, somnolence, dyspnée et cyanose.

- A l'admission, le tableau se résume à celui d'un collapsus fébrile, mais à H₁ un purpura rapidement extensif permet le diagnostic : PL 25 el. Méningocoque à l'hémoculture, 16 700 GB (57% PN), 125.000 plaquettes, I : 1,90, II : 57%, V : 59%, VII + X : 56%. pH 7,28.

.../...

Hydrocortisone (25 mg), Albumine (100 ml) et sang (150 ml) permettent de récupérer en 2 h. une bonne hémodynamique (PA 7). En 8 h. l'enfant recevra encore 500 ml de sang, de l'Hydrocortisone et sera mis sous Ampicilline.

- Transfert en Réanimation à H₁₀. ENfant conscient et agité. Purpura étendu avec aspect très inquiétant au niveau des mains, notamment la gauche trop solidement maintenue. Après intubation et ventilation, on pose un cathéter dans l'OD (PV 1 à 2). L'hydrocortisone est poursuivie en discontinue avec Héparine et apports liquidiens réduits.

L'évolution sera dès lors favorable :

- pas de récurrence du collapsus
- retour à un état de conscience normale après 8 jours de coma et d'E.E.G. très altéré
- bonne cicatrisation cutanée malgré la constitution d'escarres.
- hyperaldostéronisme secondaire réagissant bien aux spiro lactones
- arrêt de l'Héparine le 9ème jour. Thrombopénie secondaire et apparition de PDF (produits de dégradation de la fibrine) sont les seuls éléments en faveur d'une coagulopathie de consommation
- le dosage du cortisol plasmatique 48 h. après l'arrêt des corticoïdes s'est révélé normal.

Au total : Deux critères de gravité chez cet enfant de 13 mois. Bonne récupération du collapsus en 2 h. Survie sans séquelles malgré ischémie des extrémités et coma prolongé.

OBSERVATION N° 7

Marie Christine C..., 2 ans, 14 kg.

Début brutal le 26.12.1970 au matin par convulsions fébriles et vomissements.

- Admission à 14 H. : fièvre à 40°2, purpura généralisé. Signe de Kernig. Collapsus. LCR 8 él/mm³. 73% de PN.

Peu après l'admission nouvelles convulsions avec apnée. Reçoit Valium, Ampicilline et Hydrocortisone (25 mg). Après dénudation et plasma (100 ml), la PA atteint 5 à la 3ème heure et

l'hémodynamique s'améliore nettement tandis que l'enfant émerge de son coma grâce à de grandes quantités de plasma (800 ml) et d'Hydrocortisone (800 mg) jusqu'à H₉.

La crase avant Héparine (H₃) est la suivante : I : 3,90,
II : 66%, VII + X : 52%

- Arrivée en Réanimation à H₉ : l'impression est alors favorable mais il faudra encore 1 litre de liquide sous Isuprel pour maintenir la PA qui baisse à chaque ralentissement de la perfusion. On poursuit l'Hydrocortisone (25 mg/h) et l'Héparine avec des apports excessifs les 24 heures suivantes (1 litre dont une grande partie sous forme de bicarbonate 1/2 molaire).

A H₄₈, à nouveau mauvaise hémodynamique et aspect d'OAP radiologique confirmé lors de l'intubation. Tout rentre dans l'ordre sous frein expiratoire, une transfusion ultérieurement sera bien supportée. L'évolution est dès lors favorable.

- nombreuses crises convulsives subintrantes et troubles de la conscience pendant plusieurs semaines. Guérison sans aucune séquelle neurologique.

- cortisolémie dosée à 3 mg/24 h. 48 h. après arrêt de corticothérapie.

Au total : Forme sévère chez un enfant de 2 ans. Quatre critères à l'admission. Bonne récupération au prix d'un apport massif responsable d'un oedème pulmonaire bien jugulé sous intubation. Pas de séquelles malgré convulsions et coma prolongé.

OBSERVATION N° 8

Hervé R..., 1 an, 9 kg.

Début le 07.11.1968 vers 1 heure par vomissements, 38°5, puis coma, hypotonie, cyanose et respiration irrégulière 3 heures plus tard.

- A l'admission mis sous perfusion sous antibiotique, sans examens complémentaires. Etat catastrophique à H₅ : PA impré-
nable, lividités cutanées avec purpura pétéchiâle noté pour la première fois. L.C.R. : 130 él/mm³. Méningocoque à l'examen

direct . Leucocytose à 16.800.

Aramine, Corticoïdes, Soluté glucosé et salé plus antibiotiques n'influencent pas la PA qui reste imprenable. Ce n'est qu'après intubation, Rhéomacrodex et Isoprotérénol que la PA redevient valable à H₈.

- Transfert en Réanimation à H₁₂. Etat très alarmant à l'arrivée : coma profond, purpura non étendu, hypothermie à 34°6, collapsus périphérique mais PA à 5.

Décès à H₂₄ après plusieurs épisodes de bradycardie et d'arrêt respiratoire.

Anatomo-pathologie : Pas d'hémorragie des surrénales. Thrombose des artérioles cérébrales. Infarctus du poumon, de la rate et du foie.

Au total : Forme grave chez un enfant de 1 an. Deux critères cliniques à l'admission, les autres n'ayant pas été appréciés. Collapsus non récupéré et évolution fatale par absence de remplissage vasculaire dans les premières heures.

OBSERVATION N° 9

Patrick F..., 8 ans, 25 kg.

Début brutal le 17.12.1970 par des céphalées avec vomissements et 38°7, puis 40°, délire et convulsions.

- Admission 12 heures après le début : coma vigil, 41°, purpura pétéchiail sur le tronc, discrète cyanose des extrémités, mais bonne hémodynamique : PA 11/7. LCR 1850 el/mm³. Méningocoques à la culture (de même qu'à l'hémoculture). Leucopénie à 2000 (61% PN, 8% métamyélocytes). VS 12 à la première heure. Plaquettes 160.000. I : 3 g/l, V : 78%, VII + X : 13%, Temps de thrombine 18 sec (T : 15 sec.).

Les convulsions se répètent malgré Gardénal et Valium. Une heure après la première injection d'Ampicilline (H₂) brusque collapsus facilement récupéré par plasma (80 ml) et Hydrocortisone (25 mg). Nouveau collapsus plus sévère à H₄ qui ne cèdera qu'après sang (200 ml) et Hydrocortisone à forte dose (350 mg).

.../...

- Transfert en Réanimation où l'enfant va encore recevoir 40 mg/kg d'Hydrocortisone et 40 ml/kg de sang en 4 heures pour maintenir une bonne hémodynamique. Pas d'Héparinothérapie. Guérison sans problème ultérieurement.

Au total : Deux critères de gravité à l'admission chez cet enfant de 8 ans. Collapsus après Ampicilline. Récupération rapide du collapsus. Pas de signe biologique de CIVD. Guérison sans séquelles.

OBSERVATION N° 10

Ludovic H..., 1 mois, 4 kg.

Début brutal le 20.01.1971 par fièvre à 40°3 et gémissements au réveil. Apparition du purpura 8 heures plus tard avec selles noirâtres et fétides.

- Admission en urgence à 17 H. Etat dramatique : purpura nécrotique diffus, collapsus. Intubation immédiate, injection de 100 mg d'Hydrocortisone.

- Transfert en Réanimation : sous plasma et Hydrocortisone la PA remonte à 6 en 1 heure 30. Mais la cyanose persiste. Le coma est profond. LCR 20 el/mm³. Culture du LCR et hémoculture seront positives. Hyperleucocytose à 16.200. 8.000 Plaquettes. Malgré sang et plasma (430 ml en 12 h), Hydrocortisone (50 mg/4h) et Héparine, la PA va être très médiocre les heures suivantes avec une diurèse faible et une PV qui grimpera jusqu'à 20 cm d'eau malgré la mise sous Isuprel. Décès à H₃₈.

Anatomo-pathologie : Hémorragie massive des deux surrénales. Purpura viscéral diffus. Hématome important du lobe temporal gauche.

Au total : Forme sévère chez un enfant de 1 mois. Trois critères de gravité à l'arrivée. Evolution fatale malgré tous les efforts thérapeutiques. Hémorragie massive des surrénales.

.../...

OBSERVATION N° 11

Carole F..., 7 mois, 7 kg.

Début brusque le 21.01.1971 à minuit par gémissements et fièvre à 39°7. Purpura 9 heures plus tard.

- Admission immédiate : teint grisâtre, polypnée et obnubilation. Purpura nécrotique diffus. Collapsus cardio-vasculaire. LCR 140 el/mm³, méningocoques à la culture. Leucocytes à 5300 avec 42% de PN. 70.000 plaquettes - V : 30%, I : non dosé, II : 48%. En 1 heure le collapsus va être récupéré, l'enfant recevant jusqu'à H₄ 350 ml de Plasma, 425 mg d'Hydrocortisone, Héparine et Ampicilline.

- Transfert en Réanimation à H₆ : l'impression est favorable : bonne hémodynamique hormis une PV à 16 qui conduira à restreindre les apports, diurèse satisfaisante et purpura non extensif. L'évolution sera dès lors assez simple, PA et PV étant maintenues grâce à des apports importants de macro-molécules (100 ml/kg en 12 h.), de l'Hydrocortisone, tandis qu'Héparine et Ampicilline sont poursuivies. Ces fortes doses n'entraîneront qu'une prise de poids de 1500 gr en 4 jours. Guérison sans séquelles.

Au total : Méningococcie fulminante chez une enfant de 7 mois. Trois critères de gravité. Récupération du collapsus en 1 heure. Guérison sans séquelles.

OBSERVATION N° 12

Kilal B..., 4 ans, 15 kg.

Début brutal par température à 41°, diarrhée et vomissements, obnubilation et purpura pétéchiial minime.

- A l'admission, collapsus d'emblée. LCR "quelques éléments", méningocoque à l'examen direct. Leucocytose à 14.000. Plaquettes 130.000, mis immédiatement sous Hydrocortisone 150 mg, Héparine 1 mg/kg, Ampicilline 800 mg et perfusion de soluté avec Gentamycine, la PA ne remonte qu'au bout de plusieurs heures pour rechuter de nouveau à H₉, tandis que le purpura continue

.../...

à s'étendre et que les convulsions se répètent. Il reçoit alors du sang frais (150 ml) et l'absence de diurèse conduira à augmenter les perfusions jusqu'à atteindre 120 ml/kg en 12 h.

- Transfert en Réanimation à H₁₄. Mauvaise impression : enfant comateux oedématié, purpura ecchymotique impressionnant, PA 6, PV 5 - 87.200 leucocytes/mm³ - 13.000 plaquettes - II : 32%, V : 57%.

L'hémodynamique ne sera maintenue qu'au prix d'importantes quantités de sang et d'Hydrocortisone, mais la dégradation neurologique aboutit à des accès de décérébration et au décès le 5ème jour.

Pas d'examen anatomo-pathologique.

Au total : Forme sévère chez un enfant de 4 ans. Trois critères d'emblée, mauvais remplissage vasculaire initial, anoxie cérébrale trop importante expliquant l'évolution fatale.

OBSERVATION N° 13

Sandrine D..., 20 mois, 10 kg.

Début le 04.06.1970 au matin par une fièvre à 40°6 avec gémissements et vomissements, purpura ecchymotique sur la jambe droite.

- A l'admission l'enfant est pâle, cyanosée, température à 39°5, purpura pétéchiol généralisé avec l'ecchymose signalée. PA 9. LCR 3 éléments. Méningocoque à l'hémoculture. Leucocytose 16.200, 62% de PN, Facteur I : 2,60, V : 20%, VII + X : 42%, II : 50% - 90.000 plaquettes. Pas d'antibiotiques.

A H₇, le purpura s'est étendu, collapsus et 39°5. On injecte Héparine, Hydrocortisone et Ampicilline et l'enfant est adressée en Réanimation.

- En Réanimation à H₈, purpura très étendu, nécrotique, cyanose et extrémités froides. PA 6, PV 8. Conscience normale mais enfant agitée et anxieuse. Plasma et Hydrocortisone ne parviendront pas à juguler le collapsus alors que la PV monte à 11 cm.

.../...

Digoxine et Isuprel restent également sans effet et l'enfant décède à H₁₄.

Anatomo-Pathologie : Purpura diffus, y compris au niveau des surrénales qui sont de taille normale.

Au total : Méningococcie fulminante chez une fillette de 20 mois. Deux critères de gravité à l'admission. Trop important retard au remplissage vasculaire, le collapsus étant devenu irréversible, pas d'hémorragies des surrénales.

OBSERVATION N° 14

Farid J... 2 mois 1/2, 5 kg.

Début le 31.12.1971 par fièvre à 39° et éruption érythémateuse (maculaire).

- A l'admission 39°5, conscience normale; PA normale avec discrète cyanose. Le purpura apparaît à H₅ pétéchiial, puis secondairement nécrotique sur tronc et membres inférieurs. LCR 0 élément, mais la culture y retrouvera un méningocoque. Leucocytose à 6700, dont 48% de PN - 85.000 plaquettes, facteur I 2 gr, II : 42%, V : 33%, VII + X : 49%.

L'enfant va recevoir 100 ml de sang et autant de plasma dans les premières heures, ainsi que Hydrocortisone 300 mg/24 h., Héparine 3 mg/kg/24 h. et Ampicilline 300 mg/kg/24 h. en 4 fois, par voie intraveineuse.

On maintient ce traitement les 2 jours suivants, aucun collapsus n'est alors survenu. La PA se maintient autour de 6 de maxima. A H₂₄ : 31.700 GB, 32 éléments à la PL, 26.000 plaquettes avec légère baisse de tous les facteurs, par rapport à l'arrivée.

A H₆₀, soit 2 jours 1/2 après l'admission : convulsions et collapsus brutaux. Transfert immédiat en Réanimation. Intubation Plasma - Hydrocortisone - Digoxine et Bicarbonate seront sans effet. L'enfant décède 4 heures plus tard.

Pas de vérification.

.../...

Au total : Trois critères de gravité chez un enfant de 2 mois.

Traitement bien conduit dans les premières heures.

Installation progressive d'un collapsus sans chute de la PA dans les heures précédentes. La surveillance de la pression veineuse aurait permis de le déceler plus tôt avant qu'il ne devienne irrécupérable.

OBSERVATION N° 15

Frédéric C..., 8 mois, 8 kg.

Début brutal par fièvre à 40°5 à 20 h. le 25.11.1971.

Purpura à 01 h.

- Admission à 08 H : obnubilation, 40°5, purpura pétéchial sur membres et face. PA normale mais cyanose. LCR 35 éléments.

27.000 leucocytes dont 28% de PN - 52.000 plaquettes.

A H₂ collapsus et extension nette du purpura. Coma vigil. On met l'enfant sous Ampicilline (160 mg/kg/24 h) et Gentamycine

(2 mg/kg/24 h) et surtout en 4 heures on passe 400 ml de plasma,

500 mg d'Hydrocortisone et du Bicarbonate. Convulsions à H₃ traitées par Valium.

A H₆ la PA est bonne à 9/5. Intubation Héparine (1 mg/kg).

- Arrivée en Réanimation à H₇ : l'impression y est très défavorable : purpura très extensif, 37°5, coma vigil, hémodynamique satisfaisante avec PV supérieure à 3,5 dans l'OD.

Crase sanguine : 60.000 plaquettes, II : 90%, V : 20%, VII + X : 65%

I : 1,60. Temps de Thrombine 2' (T 23"). Howell 4 fois supérieur au témoin.

On poursuit l'Hydrocortisone, l'Ampicilline et l'Héparine.

Evolution :

- stationnaire tout d'abord puis convulsions subintrantes cédant mal à Valium + Chloral.

- nombreux épisodes de collapsus malgré plasma et sang le 2ème jour et hémorragie digestive en rapport avec l'Héparine (Howell 8 fois supérieur au témoin !) que l'on arrête alors.

.../...

- dégradation neurologique progressive les jours suivants puis coma dépassé, sans rechute du collapsus.

- rétention hydrosodée importante le 4ème jour avec oedème majeur des membres inférieurs où le purpura est très nécrotique.

Décès le 9ème jour.

Anatomo-Pathologie : Purpura viscéral diffus . Hématome des deux surrénales. Anasarque.

Au total : Enfant de 8 mois, Deux critères de gravité à l'admission (la cyanose étant synonyme de collapsus). Retard au remplissage vasculaire qui permet une récupération en 2 heures. Atteinte neurologique majeure. Décès le 9ème jour. Hémorragies des deux surrénales.

OBSERVATION N° 16

Laurent C..., 2 mois, 4500 gr.

Début brutal le 03.09.1969 à 02 H. par geignements, hoquet, polypnée et rejet de la tête en arrière, coma, placards violacés diffus et cyanose à 06 H.

- Admission 4 H après le début. Coma profond, 37°8, collapsus gravissime et purpura nécrotique diffus. 50 mg d'Hydrocortisone et du Bicarbonate n'améliorent pas l'enfant que l'on transfère au bout de 4 heures, non intubé.

- Réanimation à H₄ : aspect cadavérique, hypothermie à 33°6, coma profond, placards nécrotiques. PL 4 éléments. Méningocoque à la culture. Décès à H₅ avant toute possibilité thérapeutique.

Anatomo-Pathologie : Hémorragie massive des deux surrénales.

Au total : Evolution foudroyante chez un nourrisson de 2 mois. Retard au remplissage vasculaire. Décès en quelques heures. Trois critères de gravité (NFS et crase non faites).

.../...

OBSERVATION N° 17

Réno D..., 3 mois, 5 kg.

Antécédents : Cyanose néonatale et cri au bout de 5'

Cardiopathie congénitale complexe

atrésie tricuspidiennne

hypoplasie de l'AP

CIV

CIA

Début brutal le 04.09.1966 dans la soirée par gémissements, convulsions fébriles. Le lendemain matin : cyanose, purpura ecchymotique diffus et 38°.

- A l'admission : arrêt respiratoire et cardiaque qui va céder au bout de 20' de réanimation. La PA est alors à 8/6 après Hydrocortisone, Isoprotérénol et Tham.

- Arrivée en Réanimation à H₃ : état dramatique : grande hypothermie. Acidose majeure (pH 6,95). LCR 12 éléments. Culture positive. 14.800 leucocytes dont 13% de PN - 20.000 plaquettes, moins de 1 gr de fibrinogène.

Des apports importants seront nécessaires. Ils devront être réduits devant l'installation rapide d'une défaillance cardiaque certainement liée à la cardiopathie.

Décès à H₇.

Anatomo-Pathologie : Hémorragie modérée des deux surrénales.

Cardiopathie.

Au total : Forme foudroyante chez un nourrisson de 3 mois, atteint d'une malformation cardiaque grave. Trois critères de gravité.

OBSERVATION N° 18

Catherine T..., 3 ans 1/2, 17 kg.

Début brutal le 04.12.1971 dans la nuit par une fièvre à 39°5 avec céphalées, raideur de la nuque, purpura au réveil.

- Admission 12 H. plus tard : température à 40°, purpura diffus, un peu nécrotique. Convulsion 15' après l'arrivée suivie de coma

et de collapsus. Des apports importants de plasma (350 ml) et d'Hydrocortisone (600 mg) viennent à bout de ce collapsus en 1 heure. Au décours de ce sauvetage : PL 46 éléments, méningo-coque à la culture, 19 500 leucocytes. Crase : II 78%, V 65%, VII + X 54%, I 2,50 g. Début de l'Ampicilline et de l'Héparine (1 mg/kg) à H₃. L'hémodynamique est maintenue par des apports massifs : en 12 heures l'enfant recevra 700 ml de sang + plasma et 3 gr d'Hydrocortisone ! A H₅ la diurèse est bonne, la conscience revient et le purpura n'est pas étendu.

- Réanimation à H₁₂. Assez bonne impression. L'enfant est agitée et ventile seul mais l'hémodynamique périphérique est médiocre avec des extrémités froides et cyaniques. La PV est à 6 cm et la PA normale..

Evolution :

- sur le plan hémodynamique : stable au bout de 48 h., la tendance au collapsus ayant bien réagit au plasma et surtout à l'Isoprotérénol

- l'agitation nécessitera quelques suppositoires de Pentothal. Le réveil est total le 4ème jour

- petit épisode d'OAP sous transfusion le 3ème jour, cédant bien sous Digoxine et acide Ethacrinique.

- la crase sanguine se normalise rapidement. L'héparine difficile à adapter sera arrêtée à H₄₈.

Au total : Deux critères à l'admission chez cette enfant de 3 ans 1/2. Très bonne récupération du collapsus avec des doses considérables de macro-molécules. Guérison totale.

OBSERVATION N° 19

Patricia T... 9 ans, 20 kg.

Début brutal dans l'après midi du 29/12/1969 par céphalées, frissons, rachialgies et vomissements. Dans la soirée 40° et délire Mis sous Pénicilline pour "Syndrome grippal". Diarrhée et purpura rapidement extensif dans la nuit.

.../...

- A l'admission 16 H après le début : 39°, purpura pétéchial et ecchymotique (membres, tronc), cyanose avec hypotension, discrète raideur, conscience normale.

Reçoit d'emblée 200 ml de Plasma et du Bicarbonate.

VS 10 à la 1ère heure, LCR 64 éléments, Méningocoque à la culture, 82.700 globules blancs dont 98% de PN, 100.000 plaquettes, II : 60%, V : 28%, VII + X : 11%, 1 : 3,20 gr.

A H₃ la PA est imprenable et récupèrera bien sous Hydrocortisone puis sang (900 ml en 6 heures soit environ 10%).

Evolution :

- sur le plan hémodynamique, pas de rechute du collapsus sous Hydrocortisone et sang à faible dose.

- le purpura deviendra nécrotique sans extension secondaire.

- la crase est normale le 3ème jour, hormis le thrombopénie persistante. L'Héparine à la dose de 5 mg/kg/24 h. sera arrêtée le 6ème jour.

- la conscience est restée toujours normale.

A noter qu'un frère de 5 ans sera hospitalisé le lendemain pour une méningite à méningocoque qui évoluera simplement.

Au total : Trois critères à l'arrivée chez cet enfant de 9 ans. Très bonne récupération du collapsus. Contage familial. Guérison.

OBSERVATION N° 20

Félix F..., 1 mois, 4 kg.

Après 48 heures de diarrhée et vomissements, fièvre à 39°5 dyspnée, pâleur et somnolence le 08.04.1972.

- Admission à 18 h. : on constate un érythème non confluent, disséminé, une fièvre à 38°5 chez un nourrisson geignard et hypertonique avec nuque raide.

A H₁ il est pâle, cyanosé avec extrémités froides, geignements importants et reçoit alors Ampicilline et Gentamycine.

PL 0,2 éléments. Culture négative, mais l'hémoculture sera positive. pH 7,24, hyponatrémie 120 mEq/l. Leucopénie à 2700

.../...

et anémie à 2.700.000 - Plaquettes 180.000, II : 31%, V : 35%, VII + X : 23%.

A H₅ malgré sang (120 ml) et Bicarbonate, l'état s'est aggravé et on fait appel aux réanimateurs.

- En Réanimation après intubation et ventilation assistée, le purpura est noté nécrotique et extensif avec collapsus périphérique et coma.

Après plusieurs arrêts circulatoires, décès à H₁₀.

Anatomo-pathologie : Hémorragie surrénale bilatérale. Congestion pulmonaire. Rein et cerveau normaux. Pas de microthrombose.

Au total : Quatre critères de gravité chez ce nourrisson de 1 mois. Evolution rapidement fatale. Retard au remplissage vasculaire. Hémorragie bilatérale des surrénales.

OBSERVATION N° 21

Alain G..., 10 mois, 10 kg.

Début brutal le 19/03/1972 dans la nuit par geignements, 39°, puis vomissements et révulsion oculaire.

- Adressé aux Urgences à 05 H, l'enfant n'est pas admis, les troubles étant mis sur le compte d'un vaccin anti-variolique datant de 11 jours et au stade crouteux.

Dans la journée, geignements et somnolence persistent, puis purpura et convulsions entraînent l'hospitalisation directement en Réanimation au bout de 15 heures d'évolution.

- A l'arrivée : collapsus sévère, purpura extensif sur les quatre membres. Coma vigil. Acidose importante (pH 6,90).

LCR 6200 éléments, méningocoque à la culture. Hyperleucocytose à 18.600 dont 34% de PN, 234.000 plaquettes. Crase : II : 21%, V : 45%, VII + X : 29%, I : 3 g 20.

Après intubation, des doses massives de plasma, de bicarbonate d'Hydrocortisone juguleront le collapsus entre H₂ et H₃. Mise sous Ampicilline. Pas de traitement par l'Héparine.

.../...

Evolution :

- une tendance au collapsus nécessitera du plasma pendant les 3 premiers jours et l'Hydrocortisone sera arrêtée le 5ème jour.

- ventilation autonome dès la 24ème heure avec reprise d'une conscience normale.

- facteurs de l'hémostase normaux en 3 jours.

Au total : Deux critères à l'admission chez un garçon de 10 mois. Bonne récupération du collapsus. Guérison. Le refus d'hospitalisation dans la nuit aurait pu être dramatique !

OBSERVATION N° 22

Valérie C..., 18 mois, 12 kg.

Début brutal le 24.01.1972 par agitation et fièvre à 39°, puis 40°8. 12 heures plus tard, placards violacés sur jambes et visage, purpura extensif et raideur.

- A l'admission : conscience normale, température à 40°, purpura diffus, PA normale, mais cyanose. Après prélèvements, collapsus en fin de dénudation, très vite récupéré (après plasma + sang (240 ml) et Hydrocortisone (100 mg)) en moins de 1 heure. Mise sous Héparine (1 mg/kg) et Ampicilline.

- Examens faits à l'arrivée : PL 11 éléments - 21.000 globules blancs dont 71% de PN - 115.000 plaquettes - II : 64%, V : 20%, VII + X : 36%, I : 2 g 70.

- Transfert en Réanimation où l'enfant arrive consciente avec une bonne hémodynamique et un purpura étendu, non extensif.

Evolution :

- pas de problème hémodynamique majeur

- arrêt de l'Héparine le 6ème jour, les facteurs d'hémostase étant normaux le 4ème jour et les plaquettes le 5ème jour.

Au total : Trois critères de gravité à l'arrivée chez une enfant de 18 mois. Collapsus très bien récupéré en moins d'une heure. Evolution favorable.

.../...

OBSERVATION N° 23

Florence M..., 5 mois, 7 kg.

Début brutal le 07.06.1971 par une fièvre à 40° avec polypnée, diarrhée, purpura et cyanose.

- A l'admission, tachycardie et gros foie font porter le diagnostic d'insuffisance cardiaque et mettre l'enfant sous perfusion + Cédilanide . L'état s'aggrave dans l'après-midi avec collapsus à H₆, non récupéré sous Hydrocortisone (75 mg) et Digitaline. Ampicilline depuis H₂.

- Transfert en Réanimation à H₁₂ : conscience altérée, purpura diffus ecchymotique et cyanose, mais PA normale. Après intubation et assistance respiratoire, les premiers examens sont pratiqués : LCR 2500 éléments, culture négative (après Ampicilline) - 19.000 leucocytes - 170.000 plaquettes - II : 27%, V : 56%, VII + X : 24%, I : 3 g 80.

Evolution :

- dans les premières heures, l'hémodynamique sera maintenue par des doses importantes d'Hydrocortisone et de sang. Mais le 3ème jour de nouveaux épisodes de collapsus seront difficilement jugulés grâce à l'appoint de l'Isoprotérénol.

- L'Héparine à la dose de 5 mg/kg/24 h. toutes les 6 heures, sera donnée en 2 fois après un épisode d'hémorragie gastrique à la 24ème heure, avant de revenir aux perfusions continues toutes les 4 heures.

- l'Apparition d'oedèmes avec rétention hydrosodée réagira aux spirolactones

- enfin, on assiste à une dégradation neurologique progressive aggravée par de nouveaux épisodes de collapsus.

Décès le 6ème jour.

Anatomo-pathologie : Hémorragie bilatérale des surrénales. Purpura viscéral diffus. Epanchement abdominal, double invagination du grêle (!). Infarctus pulmonaire massif.

Au total : Enfant de 5 mois, forme sévère avec important retard diagnostique et thérapeutique. Aucun critère biologique apprécié à l'arrivée. Episodes de collapsus et anoxie cérébrale progressive fatale.

OBSERVATION N° 24

Mustapha T..., 7 ans, 25 kg.

Le début des troubles n'a pu être précisé et l'enfant est hospitalisé au bout de 12 heures d'évolution.

- A l'admission : fièvre à 39°, coma vigil avec convulsions, purpura pétéchial sur thorax et membres supérieurs, pas de collapsus. 4000 leucocytes, 4000 éléments dans le LCR dont 90% de poly altérés, Alb 1 gr, sucre 0,26. Plaquettes 86.000. Méningocoque à la culture du LCR

Après avoir reçu plasma (200 ml), Hydrocortisone (100 mg) et Ampicilline (1 gr), transfert à Trousseau.

A H₆ extension du purpura qui devient ecchymotique avec collapsus que l'on jugule rapidement par plasma et Hydrocortisone après dénudation.

- En Réanimation (H₁₀), l'hémodynamique est correcte, le purpura ne s'étend plus, l'enfant est seulement obnubilé - 18.000 GB, 33.000 plaquettes, II : 49%, V : 23%, VII + X : 50%, I : 3,3g°/100. présence de PDF à 512 µg/ml donc coagulopathie de consommation certaine.

L'évolution :

1 - sur le plan hémodynamique ; est rapidement favorable (la PV ne monte pas au delà de 9 cm, la densité se rétablit en quelques heures, avec un remplissage modéré)

2 - sur le plan hémostasie : sous Héparine vont apparaitre des hémorragies : hématémèse, méloena et hématurie macroscopique (le temps de Howell était alors le triple du témoin), puis syndrome asphyxique aigu à la 48ème heure par caillot laryngé avec coma profond et acidose importante. Ventilation assistée immédiate.

le 6ème jour les hémorragies cessent coïncidant avec le retour à la normale de la crase sanguine, et l'Héparine sera stoppé le 8ème jour.

.../...

3 - sur le plan neurologique, le coma secondaire au syndrome asphyxique va régresser totalement sans séquelles au 5ème jour.

4 - sur le plan infectieux apparition d'une fièvre à 38° le 10ème jour coïncidant avec une arthrite des deux genoux. Pas de germe à la ponction, formule inflammatoire. S'agit-il d'une localisation ou d'une simple réaction inflammatoire à l'Ampicilline ? L'évolution sous immobilisation plâtrée et antibiotique a été favorable. Aucune autre localisation clinique.

Au total : Garçon de 7 ans, Deux critères de gravité à l'admission. Collapsus retardé après Ampicilline. CIVD. Syndrome hémorragique responsable d'un syndrome asphyxique avec coma secondaire, enfin arthrite des deux genoux. Evolution favorable.

OBSERVATION N° 25

Victor S...; 14 mois, 10 kg.

Début le 10.04.1972, par une convulsion avec fièvre à 39°, traitée par Rubitracine. Dans la soirée, nouvelle convulsion avec geignements et obnubilation.

- Admission après 10 heures d'évolution.

A l'arrivée : 41°, collapsus avec polypnée, purpura diffus prédominant au tronc malgré Bicarbonate (80 ml) et Rhéomacrodex (30ml) l'état s'aggrave et l'enfant est admis en Réanimation.

- En Réanimation, intubation d'urgence et dénudation tandis que l'on passe Hydrocortisone 100 mg toutes les 1/2 heures, Héparine 1 mg/kg et Plasma en grande quantité.

Examen à l'arrivée : pH 6,95, BD - 25, 30.100 GB dont 27% de PN et 20% de formes jeunes, 41.000 plaquettes, LCR 1,6 éléments, culture positive de même que l'hémoculture. Crase sanguine : II : 29%, V : 16%, VII + X : 30%, I : 0,40 g; PDF 512 µg/ml à H₅. En quelques heures, le purpura s'étend, devient ecchymotique et généralisé et surtout il est impossible de juguler le collapsus malgré l'apport de l'Isuprel. L'enfant décède à H₈.

.../...

Anatomo-Pathologie : Pétéchies diffuses, foie rein et poumons congestifs. Surrénales oedémateuses avec nécrose hémorragique. Hémorragie méningée et épanchement pleural droit.

Au total : Trois critères de gravité chez un enfant de 14 mois. Collapsus irrécupérable malgré traitement. Nécrose hémorragique des surrénales. CIVD.

OBSERVATION N° 26

Catherine R... 5 mois, 6 kg.

Début brutal le 15.01.1971 à midi par une fièvre à 39°6 avec vomissements puis obnubilation dans l'après-midi.

- Admission 8 heures plus tard : nourrisson grisâtre et prostré en grand collapsus. Quelques pétéchies sur thorax et abdomen. Bicarbonate et Hydrocortisone améliorent rapidement l'état général.

PL : 3 éléments - 8000 leucocytes/mm³ dont 25% de PN, 100.000 plaquettes - II : 26%, I : 2 g 50. Dans la nuit après mise sous Ampicilline, de nombreuses tendances au collapsus nécessiteront au total 10 ml/kg de plasma en 8 heures (plus que la masse sanguine) et 225 mg d'Hydrocortisone. Début de l'Héparine (1 mg/kg) à H₈.

- Transfert en Réanimation à H₁₀ : très mauvaise hémodynamique périphérique avec cyanose, extrémités froides, sans hypotension, purpura diffus ecchymotique, obnubilation et surtout oedème pulmonaire de surcharge avec défaillance cardiaque droite et PV à 20 cm qui ne cèdera qu'au frein expiratoire sous RPR, associé à Digoxine et Furosémide.

On poursuit Héparine et Ampicilline tandis que les perfusions sont stoppées momentanément ainsi que l'Hydrocortisone. La nouvelle crase sanguine confirme la coagulopathie :

V : 21%, II : 60%, VII + X : 50%, I : 3gr, plaquettes 40.000

A H₁₄ tendance au collapsus imposant la reprise de l'Hydrocortisone à dose massive associé à l'Isoprotérénol. Tentative d'exsanguino-transfusion précédant de peu le décès à H₁₉.

Anatomo-Pathologie : Anasarque, atrophie surrénalienne, congestion pulmonaire diffuse.

Au total : enfant de 5 mois. Quatre critères de gravité à l'admission. Collapsus rapidement récupéré mais surcharge manifeste avec anasarque. La dialyse péritonéale prévue n'a malheureusement pas pu être tentée. Exsanguino-transfusion sans effet.

OBSERVATION N° 27

James C..., 6 mois, 8 kg.

Début brutal le 21/06/1971 à 11 H. par fièvre à 39°2, bientôt suivie de purpura.

- Admission six heures plus tard : 38°6, purpura généralisé, conscience normale, raideur de la nuque. PA normale mais cyanose et extrémités froides. PL 5 éléments. Méningocoque à l'hémoculture, 22.500 GB dont 37% de PN, 270.000 plaquettes, II : 53%, V : 40%, I : 2 g 22.

On injecte d'emblée 50 ml de plasma et du Bicarbonate. Mise en route d'une perfusion avec Ampicilline et Hydrocortisone en discontinue. A H₅ transfusion de 300 ml alors que la PA est normale.

A H₈ nouveau collapsus et quelques mouvements convulsifs.

- Transfert en Réanimation à H₉ : très mauvaise hémodynamique, coma et hypotonie, purpura diffus et violacé, oedème important des membres inférieurs.

Après intubation et contrôle de la PV qui est à 0, l'enfant reçoit sang et Hydrocortisone tandis que l'on poursuit Héparine et Ampicilline.

L'évolution est marquée par un épisode d'arrêt cardiaque à H₁₂ récupéré après massages, Isoprotérénol et défibrillation. Les collapsus vont se répéter dont le traitement se complique d'un OAP et l'enfant décède à la 30ème heure.

.../...

Anatomo-Pathologie : petite hémorragie surrénale bilatérale.
Hépatisation pulmonaire massive.

Au total : Méningococcie fulminante chez un enfant de 5 mois.
Collapsus mal récupéré malgré remplissage important (10% dans les
6 premières heures) responsable d'une inflation liquidienne.
Trois critères de gravité à l'admission.
Décès à H₃₀.

-:-:-:-:-

CHAPITRE III

- ANALYSE DES OBSERVATIONS -

A.- TERRAIN ET EPIDEMIOLOGIE

27 observations de méningococcie fulminante ont été réunies dans ce travail de 1968 à 1972, dans différents services de Réanimation parisiens. Nous n'avons retenu que les cas qui réunissaient les conditions suivantes :

- 1 - Preuve bactériologique (LCR, Hémoculture positifs ou exceptionnellement cas familial)
- 2 - Collapsus indiscutable avec PA imprenable

Il est évident que nous avons dû ainsi rejeter des cas intermédiaires avec tendance au collapsus devant la nécessité de critères de choix précis et indiscutables.

1.- Fréquence

La fréquence générale des MF par rapport au total des méningococcémies est faible mais très variable d'une statistique à l'autre, les pourcentages varient de

0,3 à 6,2%

Ce dernier chiffre est celui de MANIOS (74), qui porte sur l'analyse de 402 cas de 1968 à 1970 et les écarts d'une année sur l'autre sont eux-mêmes importants :

- 2,3% en 1968
- 8,8% en 1969
- 9,7% en 1970

2.- Répartition

- selon l'âge

comme dans toutes les séries de la littérature, le maximum de cas s'observe dans le plus jeune âge.

3 enfants sur 4 ont moins de 2 ans (tableau 1) et la mortalité y est extrêmement lourde.

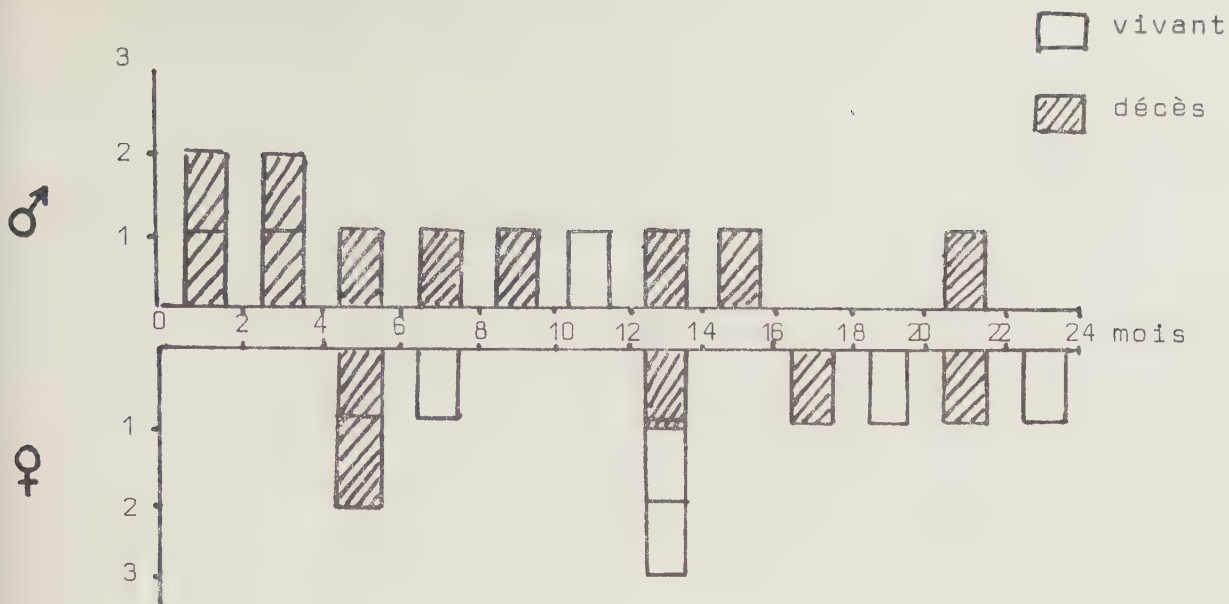


Tableau 1 : REPARTITION ET MORTALITE AVANT 2 ANS

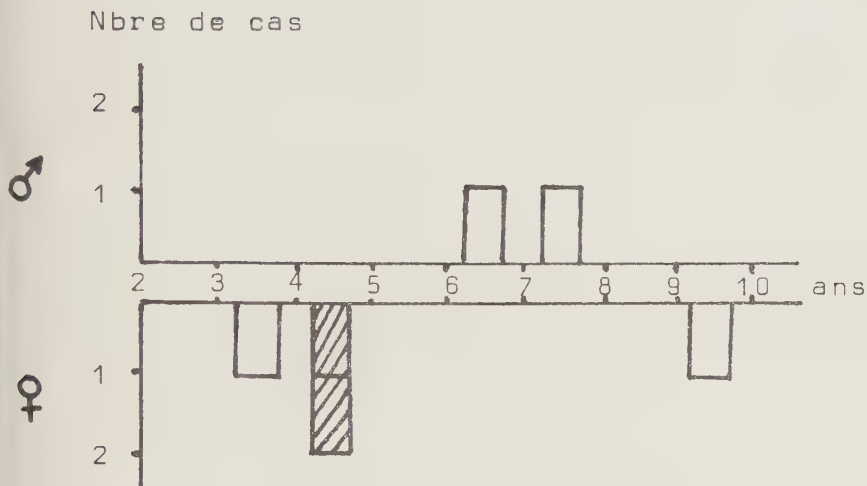


Tableau 2 : REPARTITION ET MORTALITE ENTRE 2 ET 15 ANS

Nbre de cas



Tableau 3 : REPARTITION DANS L'ANNEE

Entre 2 et 15 ans (tableau 2) le pronostic est sans comparaison.

- selon le sexe

la répartition est égale dans les grandes séries, ce que nous retrouvons ici : 14 filles pour 13 garçons. Quelques auteurs dont MANIOS (74) signalent pourtant un plus grand pourcentage de méningococcémies chez les filles (60%) alors que dans la même série les garçons font 3 fois plus de MF.

- selon la saison

les méningococcémies sont plus fréquentes de Janvier à Avril (maladie hiverno-vernale) et on retrouve cette même répartition sur les 27 cas (tableau 3), 75% des observations s'échelonnant de Novembre à Avril.

3.- Antécédents

Aucune circonstance favorisante n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne le terrain. La maladie touche toujours un enfant en excellente santé apparente, s'avérant ainsi remarquable par sa brutalité.

Aucun syndrome déficitaire, aucune anomalie obstétrico-néonatale ne ressort de l'analyse des cas publiés.

4.- Contage

L'enquête épidémiologique est en règle négative dans l'entourage des enfants.

- 2 fois des porteurs sains ont été dépistés (Obs 1, 23)
- 2 cas familiaux sont à rapporter dans notre série

- 1 - Obs. 4 : la mère de cet enfant a été hospitalisée le même jour pour une méningococcie fulminante dont elle a guéri alors que l'enfant est décédé.
- 2 - Obs. 19 : le frère de 5 ans est hospitalisé 2 jours plus tard pour une méningococcémie (sans collapsus). Tous deux guériront sans séquelles.

Dans la littérature comme le rappelle EMILE (29)

- REICHENBERG (1954) a rapporté deux syndromes de Waterhouse-Friderichsen (WF) chez 2 soeurs
- WILLEY (112) a observé à quelques mois d'intervalles 3 cas de Purpura Fulminans dans une même fratrie (dont 1 méningococcique)
- MYERSON (1956), MOLLARET (1966) et RATNOFF (97) ont signalé 4 cas de septicémies chez des adultes avec hypo ou aplasie de la rate.

5.- Mortalité

17 enfants sur 27 sont décédés soit un pourcentage de 63% de mortalité. En comparant la mortalité en fonction de l'âge (tableau 1 et 2) on note :

- | |
|--------------------------------------|
| - 100% de décès avant 6 mois (7 cas) |
| - 70% avant 2 ans (21 cas) |
| - 33% après 2 ans (6 cas) |

En comparant ce pourcentage aux données de la littérature, on peut retenir les chiffres suivants :

	Nbre de cas	Décès	%
< 1959	79	52	65%
> 1959	124	65	52,5%

Nous sommes encore plus loin du chiffre de MANIOS (74) : 10 décès sur 25 cas soit 40% de mortalité.

.../...

Pourquoi une telle différence pour 2 groupes qui couvrent une période identique ? Dans notre série, il s'agissait très souvent de transfert d'enfants en grand collapsus, trop rarement récupérables, donc d'un recrutement de M.F. parmi les plus sévères.

B.- SIGNES DE DEBUT (Tableau 5)

1.- Brutalité (Tableau 4)

La rapidité d'installation d'une M.F. n'est plus à souligner. C'est en quelques heures que le tableau clinique devient alarmant comme le souligne l'analyse du tableau 4 : l'intervalle entre le premier signe noté en ville et l'hospitalisation est de 4 à 16 heures. Notons que le pronostic s'est avéré d'autant plus sévère que la durée d'évolution a été plus courte, mais cette notion est peut-être fortuite car dans la série de MANIOS elle n'influence en rien l'évolution finale.

2.- Le Syndrome Infectieux

- 1 - La fièvre est l'un des symptômes les plus constants. Sur les 24 cas où elle a été notée, elle est toujours supérieure à 38°C, grimpant souvent de 1 à 2 degrés en quelques heures. Elle a dépassé 10 fois 39°C et 9 fois 40°C. Elle ne s'associe à des frissons que 2 fois.
- 2 - Les signes d'accompagnements
 - syndrome douloureux : il n'est pas aisé à apprécier chez de jeunes enfants, mais on le signale 13 fois. Ce sont avant tout des gémissements (7 cas), beaucoup plus rarement des céphalées (3 cas), des

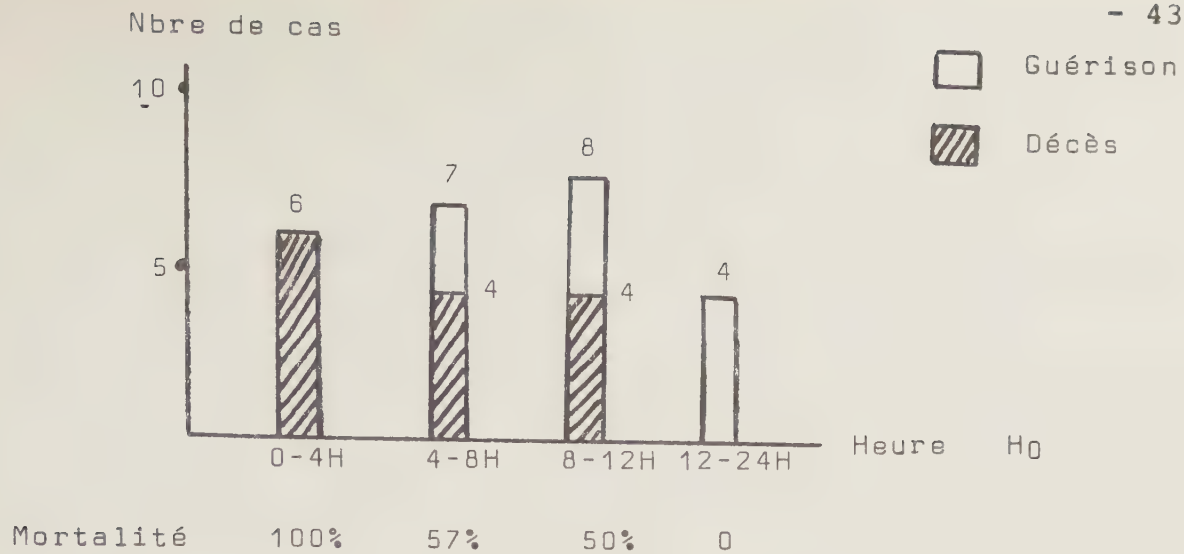


Tableau 4 : DUREE D'EVOLUTION AVANT ADMISSION

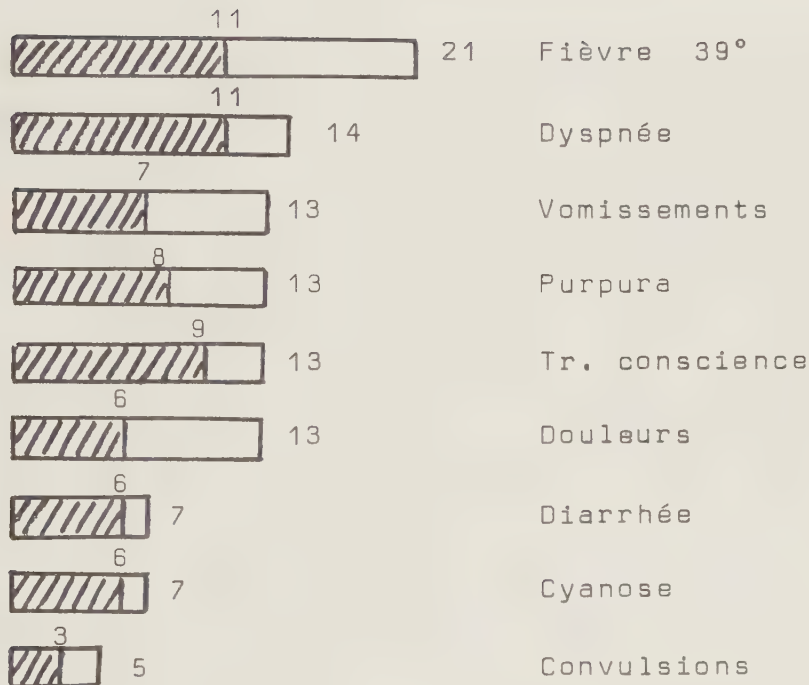


Tableau 5 : SIGNES DE DEBUT



Tableau 6 : PRONOSTIC EN FONCTION DE L'HEURE DE SURVENUE DU COLLAPUS

douleurs abdominales (2 cas) ou des douleurs diffuses (1 cas)

- signes digestifs : diarrhée et vomissements sont très fréquents. Ils se retrouvent 1 fois sur deux. Les vomissements ne sont pas spécialement "en jet" (ce qui va de pair avec la discrétion habituelle des signes méningés).

3.- Le Purpura

Il peut revêtir différents types dès les premières heures mais n'est signalé par les parents ou le médecin traitant que dans 1 cas sur 2.

- les éléments d'allure pétéchiale (6 cas) sont précoces et extensifs, siégeant en n'importe quelle partie du corps, l'existence parfois à leur périphérie d'un "halo cyanotique" les individualise par rapport aux pétéchie observées dans une infection méningococcique sans signes de choc (EMILE, 28).

- les taches ecchymotiques (1 cas) siègent plus volontiers aux membres, d'une taille de 1 à 2 cm, parfois en vastes placards confluant rapidement, à contours géographiques très particuliers. Entre elles existent des marbrures faites de zones cutanées livides et cyanotiques.

- des éléments nécrotiques sont signalés dans trois observations, dès les premières heures. Parmi eux on retrouve 2 des 10 survivants.

4.- La Cyanose

Souvent discrète au début, elle est notée dans 7 observations témoignant sans aucun doute d'un collapsus en voie d'installation. Elle peut être impressionnante, "siégeant au nez, aux lèvres, aux extrémités que celles-ci soient marbrées ou envahies par une cyanose en gant ou en bas qui estompe les éléments cutanés hémorragiques" EMILE (29).

Enfin il faut insister sur la grande variabilité dans le temps de cette cyanose, FRIDERICHSEN (39). C'est une véritable "cyanose migratrice" MOZZICONACCI (89).

5.- Les Signes Neurologiques

- Des troubles de la conscience allant de la simple obnubilation au coma, sont notés dans 13 observations. Ceci n'est pas particulièrement péjoratif puisque 4 comas initiaux sur 6 ont survécu.

- Des convulsions ont inauguré la maladie dans 5 cas, toujours en climat hautement fébrile

Enfin une Polypnée s'avère très fréquente après quelques heures d'évolution. Elle est liée à l'hyperthermie, aux troubles neurologiques et surtout à l'acidose.

6.- Problèmes diagnostiques

Dans les premières heures comme lors de l'admission, le diagnostic n'est difficile qu'en l'absence de purpura. C'est ainsi qu'un syndrome grippal est parfois discuté en ville et que dans 1 cas (obs. 21) l'admission a été refusée, les signes cliniques étant mis sur le compte d'un vaccin antivariolique.

C.- SIGNES CLINIQUES DANS LES PREMIERES HEURES D'HOSPITALISATION

1.- Le Syndrome infectieux

Il est encore dominé par une fièvre très élevée qui dépasse 1 fois sur 2 40°C, allant jusqu'à 41°7.

4 fois la température était inférieure à 38°, élément toujours péjoratif, traduisant un collapsus évolué et irréversible

puisque ces 4 enfants sont décédés (obs. 8, 10, 12, 17).

Dans aucun cas, il n'a été palpé de splénomégalie. Une seule fois (obs. 23) un débord hépatique de 2 TDD a fait conclure chez un enfant de 5 mois à une possible défaillance cardiaque, avant la survenue du purpura, retardant de nombreuses heures le remplissage vasculaire.

2.- Le Purpura

22 cas sur 27 avaient un purpura dès l'admission. Ce purpura a été signalé - très extensif 9 fois

- extensif 12 fois

- peu ou pas extensif 6 fois

Il était de type ecchymotique dans 9 cas et nécrotique dans 9 cas également, en cours d'évolution.

Il touche essentiellement le tronc et les membres, respectant souvent la face. Il était diffus dans 6 observations.

3.- Le Collapsus cardio-vasculaire (Tableau 6)

Il est constant puisqu'il fait partie de la définition de la maladie

- un état de choc n'a été noté à H_0 que dans 12 observations

- en fait la notion d'état de choc ne ressort pas de la seule chute tensionnelle mais d'un ensemble groupant

1 - tachycardie à 180-200/mn ;

2 - pouls périphériques mal frappés ;

3 - refroidissement des extrémités avec temps de recoloration allongé ;

4 - et surtout CYANOSE, même discrète, au niveau des extrémités. La cyanose doit être systématiquement recherchée, car elle est le meilleur témoin de la réalité du choc avant même l'hypotension artérielle.

6 enfants cyanosés à l'arrivée ont fait un collapsus dans les 2 heures qui ont suivi, ce qui porte à 18 cas soit 2 sur 3 le nombre de choc à l'admission.

Collapsus et antibiothérapie :

9 collapsus sont survenus dans les heures qui ont suivi l'admission, après mise sous Ampicilline. L'intervalle était de

- moins de 2 heures dans 4 cas (Obs. 1, 3, 8, 9)
- 3 à 7 heures dans 5 cas (Obs. 2, 13, 23, 24, 27)

Il n'est pas exclu qu'il se soit agi d'une lyse bactérienne dans le premier groupe tout au moins. Dans l'observation 2, l'association Ampicilline-Thiophénicol fortement bactériostatique a peut-être retardé la lyse bactérienne. Celle-ci n'est certainement pas en cause dans l'observation 14 où le collapsus irrécupérable est survenu plus de 48 heures après la mise sous Ampicilline.

4.- Signes Neurologiques

Il s'agissait de :

- obnubilation ou coma chez 19 enfants (2 cas sur 3)
- convulsions dans 7 observations (1 cas sur 4)
- syndrome méningé dans 9 observations (1 cas sur 3)

Il n'a pas été noté de signes déficitaires ni de troubles sphinctériens dans les premières heures de l'évolution (en dehors d'un globe vésical dans quelques cas).

5.- Problèmes Diagnostiques à l'arrivée

- Le diagnostic ne pose AUCUN problème dans la plupart des cas, dès que son réunis :

- . collapsus cardio-vasculaire
- . purpura étendu (ou extensif)

.../...

- Les seuls retard diagnostiques ne sont liés qu'à
 - . l'absence ou à la méconnaissance d'un état de choc
 - . la discrétion ou l'absence du purpura.

C'est ainsi qu'ont pu être portés pendant quelques heures les diagnostics de

- 1 - Myocardite (Obs 6) devant un collapsus sans purpura
- 2 - Pneumopathie (Obs 8), collapsus et purpura ne survenant qu'à H₅
- 3 - Fièvre éruptive (Obs 14, purpura à H₁ et collapsus à H₆₀)
- 4 - Convulsion hyperthermique (obs 20) collapsus et purpura à H₁
- 5 - Défaillance cardiaque (Obs 23) collapsus à H₆
- 6 - Purpura thrombopénique fébrile (Obs 13) collapsus à H₇

La gravité du tableau clinique a donc été méconnue initialement et 1 seul de ces enfants a survécu !...

- C'est dire la nécessité devant tout syndrome infectieux SEVERE et inexpliqué chez l'enfant

- . de penser systématiquement à une méningococcie recherchant :
- . un début d'éruption purpurique
- . une discrète cyanose (témoignant d'un état de choc évolutif), sans autres signes respiratoires qu'une polypnée.
- . en ne se laissant pas abuser par l'absence de signes méningés tant cliniques que biologiques qui constituent bien au contraire un facteur de gravité.

.../...

D.- SIGNES BIOLOGIQUES DANS LES PREMIERES HEURES

1.- Ponction lombaire

Elle a été pratiquée 25 fois dans les toutes premières heures de l'admission et les résultats en sont les suivants

- Réaction cellulaire ; le liquide était en règle clair, normotendu, contenant
 - . moins de 20 éléments dans 14 cas
 - . entre 20 et 100 éléments dans 6 cas
 - . 100 éléments/mm³ dans les autres observations (y compris les 2 fois où elle a été faite tardivement)

(5è heure : obs 8, 12è heure obs 23)

Ces éléments étaient faits de polynucléaires en grande majorité.

- L'Albuminorrachie est extrêmement variable de 0,20 à 2 g°/‰, de même que la Glycorrachie de 0,26 à 1,15 g°/‰.
- Le Méningocoque (ex. direct et culture) a été mis en évidence 16 fois dont 4 observations sans réaction cellulaire (< 4 éléments/mm³), Obs. 12, 14, 16, 26.

2.- Numération Formule Sanguine

- La leucocytose n'a été chiffrée d'emblée qu'à 23 reprises

< 10.000 GB : 11 cas
10-15.000 GB : 0
> 15.000 GB : 12 cas

.../...

- . La polynucléose est variable, le plus souvent élevée. Parmi les 7 observations où elle était $<$ à 40% il faut signaler 6 décès (?)
- . Une myélémie a été constatée dans 5 observations sur les 17 formules faites d'emblée. Constituée essentiellement de myélocytes et métamyélocytes (au maximum 18%).
- Une Anémie n'existait que dans 6 observations, inférieure à 4 millions de GR dont 1 cas à 2.700.000 (obs. 20)

3.- Vitesse de Sédimentation

Bien qu'elle fasse partie des critères de gravité de STIEHM et DAMROSCH, elle n'a été appréciée que 4 fois (Obs. 9, 21 et 18, 19) et seules ces deux dernières observations avaient une VS inférieure à 10 à la première heure.

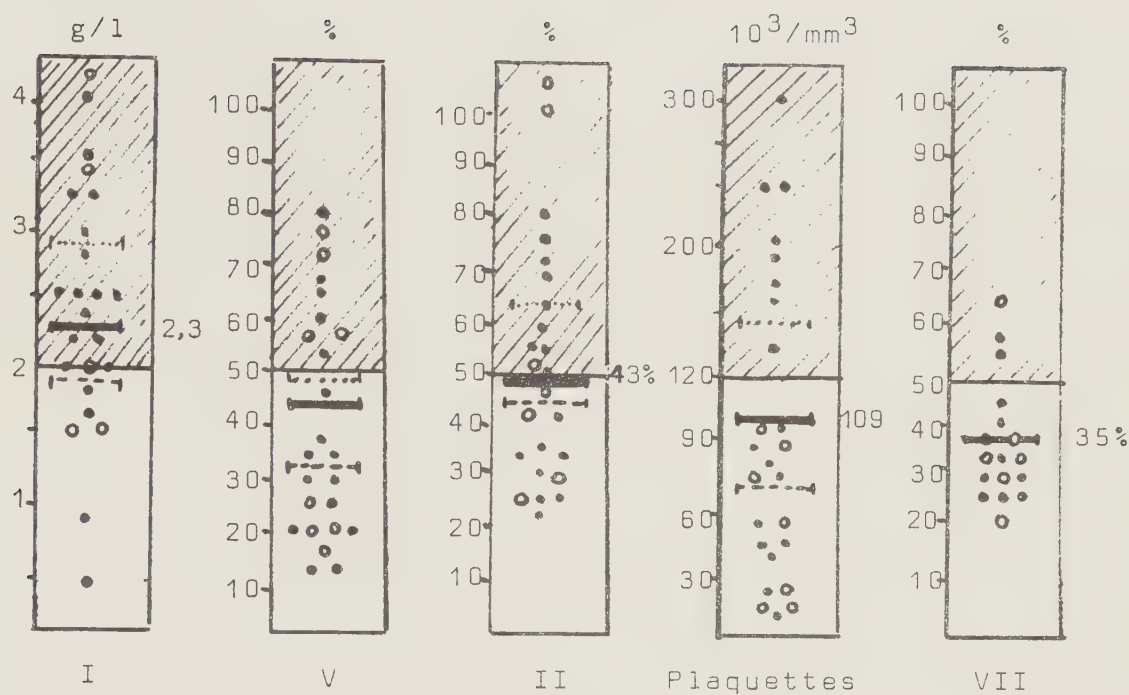
4.- Etude de l'Hémostase

- La numération des plaquettes a été réalisée 19 fois dans les 3 premières heures
- Une étude plus complète de la crase sanguine a été faite chez 25 malades, 2 n'ayant pu être explorés à temps (Obs. 8 et 16).
 - . Seulement 4 crases ont pu être faites avant le collapsus (Obs. 9, 13, 14, 27)
 - . 8 ont été demandées sous Héparine (Obs. 1, 3, 7, 10, 12, 15, 18, 24).
 - . 10 ont été faites après perfusion de macromolécules (Obs. 1, 4, 6, 7, 10, 12, 15, 17, 18, 24).

Deux éléments sont importants à considérer :

- 1 - la thrombopénie initiale
- 2 - l'existence ou non d'une coagulopathie de consommation.

.../...



— moyenne globale
 --- moyenne des survivants
 — moyenne des décès

Tableau 7 : FACTEURS DE L'HEMOSTASE A L'ARRIVEE
 (●:1 cas, ○:Hémostase après Héparine)

1 - Thrombopénie initiale : 15 malades avaient moins de 120.000 plaquettes/mm³ à l'arrivée et on note 11 décès parmi eux, soit 73%. Il s'agit donc d'un élément pronostique important qui ressort des critères de gravité établis par NIKLASSON dont nous reparlerons. Il est évident d'autre part que la thrombopénie s'intègre fréquemment dans le cadre d'une CIVD.

2 - Coagulopathie de consommation : Nous y reviendrons également beaucoup plus en détail lors des chapitres pronostique et physio-pathologique.

. 3 cas ne peuvent être classés faute de documents suffisants (Obs. 8, 12, 16)

. Parmi les 24 cas restant, nous avons retrouvé 50% de CIVD certaines ou probables et 50% de cas sans coagulopathie.

Le tableau ci-joint montre à l'évidence l'influence certaine de la coagulopathie dans l'évaluation du pronostic; on trouvera également dans le tableau 6 la répartition globale des différents facteurs à l'arrivée.

	Coagulopathie	
	OUI	NON
Nbre de cas	12	12
Décès	9 (75%)	5 (41,5%)
Plaquettes	56.000	160.000
Facteur V	20%	55%
Fibrinogène	2 g°/oo	2,60 g°/oo
PDF	3 cas/12	3 cas/12

.../...

5.- Bactériologie

- Dans le LCR, nous l'avons dit, 16 fois le méningocoque a été retrouvé à l'examen direct ou à la culture.

- A l'hémoculture, il a été mis en évidence 12 fois.

- Dans 3 observations les prélèvements sont restés négatifs mais l'origine méningococcique est plus que probable (ce qui nous a permis de les inclure dans cette étude) :

. observation 4 : méningococcémie nécrotique chez
la mère, le même jour

. observation 23 : méningocoque au prélèvement de
gorge de la mère

. observation 26 : 3 cas familiaux (sans collapsus)

6.- Gaz du sang

- L'acidose majeure ($\text{pH} < 7$) a toujours témoigné d'un collapsus très sévère et en règle irréversible puisqu'un seul enfant a survécu sur six (Obs. 21).

- Par contre, les autres cas s'échelonnaient de 7,20 à 7,40 de pH sans que l'évolution finale en soit nettement influencée.

- Il en est de même pour le déficit en bases puisque le "Base-Excess" était entre -2 et -25 (mais il n'a été noté qu'une fois sur 2).

7.- Troubles Electrolytiques

- Mis à part quelques cas, il n'y a pas le plus souvent de perturbations du ionogramme sanguin. Dans 6 observations une hyponatrémie entre 120 et 130 a été notée d'emblée sans conséquences notables. Hormis 2 observations la kaliémie a toujours été normale.

.../...

- Par contre l'Hypocalcémie est extrêmement fréquente puisque retrouvée dans 15 observations entre 60 et 80 mg°/‰. Parmi ces cas, 4 enfants seulement ont présenté des convulsions dans les premières heures et dans les 3 autres cas la calcémie était normale.

- La Glycémie est très variable d'un cas à l'autre, toutefois il apparaît qu'une hypoglycémie en dessous de 80 mg°/‰ soit de mauvais pronostic : sur 6 observations on note 100% de décès (Glycémie : 0,05 à 0,80).

8.- Fonction rénale

Il est évident que la diurèse est quasi nulle pendant les premières heures, jusqu'à ce que le collapsus soit levé. Cette oligo-anurie de choc explique l'azotémie observée dans la majorité des cas. Dans les 12 observations où elle a été chiffrée, l'azotémie variait de 0,45 à 1,65 g°/‰ au cours des premières heures du collapsus.

.../...

E.- COMPLICATIONS

Elles sont pour la plupart étroitement intriquées avec le traitement et ce sont donc des complications évolutives

On peut les classer en 4 groupes selon qu'elles sont liées :

- au collapsus
- à la surcharge liquidienne
- aux troubles de l'hémostase
- à l'infection

1.- Complications liées au collapsus

- L'Atteinte Rénale

d'après CARTIER (17) et EMILE (29) peut revêtir plusieurs aspects :

- 1) Néphropathie fonctionnelle traduite par une hyperazotémie avec conservation d'une élimination uréique relativement élevée
- 2) Insuffisance rénale aiguë à "diurèse conservée" où la reprise rapide de la diurèse est suivie d'une polyurie avec concentration uréique urinaire basse. L'élévation de l'urée sanguine reste modérée et l'évolution est en règle favorable
- 3) Insuffisance rénale aiguë anurique où la levée du collapsus n'est pas suivie de la reprise de la diurèse. Sauf incident intercurrent l'évolution se fait vers une guérison sans séquelles après une période d'anurie plus ou moins longue qui peut nécessiter une épuration extra-rénale, ceci correspond à une néphropathie tubulo-interstitielle.

4) Nécrose corticale. Nous n'en avons constaté aucun cas mais MARGARETTEN (75) en a rapporté 3 cas à l'autopsie.

- . Parmi les observations, quelques cas d'hyperazotémies transitoires, maxima aux 3è-5è jours n'ont pas eu de conséquences ultérieures.
- . Un épisode anurique (Obs. 4) expliqué par un collapsus maîtrisé tardivement au prix d'une importante surcharge est en partie responsable du décès de cet enfant au 3ème jour, conjointement aux dégâts cérébraux.

- Troubles Neurologiques

- le COMA :

Il a été constaté dès l'admission à 12 reprises et on ne retrouve que 3 survivants parmi eux : 2 ont récupéré sans séquelles en même temps que la levée du collapsus (Obs. 9 et 21), le 3ème n'a guéri qu'au prix de très lourdes séquelles neurologiques aggravées secondairement par un arrêt respiratoire tardif lié à une fausse route probablement (Obs. 5).

. Parmi les 8 comas secondaires d'évolution fatale, on note 5 cas liés à la persistance ou à la rechute des troubles circulatoires entre H_4 et H_{17} (Obs. 2, 3, 8, 20, 27) ; les 3 autres étaient des comas dépassés apparus vers la 10ème heure. Le collapsus a été récupéré mais trop tardivement et l'anoxie jointe à la surcharge liquidienne a abouti à la mort aux 5è, 6è et 9è jours d'évolution (Obs. 12, 15 et 23).

.../...

. Enfin, parmi les 5 cas secondaires d'évolution favorable, le coma est apparu entre la 24^e et la 48^e heure donc bien plus tardivement que dans les cas précédents. A 3 reprises il était associé à des convulsions subintrantes (Obs. 6, 7 et 24) et s'est prolongé jusqu'au 5^e-9^e jour.

Dans leur génèse, on peut incriminer une surcharge donc un o d me cérébral probable ; dans l'observation 11 (surcharge 30%) ceci est manifeste puisqu'il existait des o d mes périphériques importants. Un hyperaldostéronisme secondaire coexistait 3 fois (Obs. 6, 7, 24) et son rôle n'est peut-être pas négligeable. Dans aucun cas il ne s'agissait d'hémorragie cérébro-méningée comme le prouvaient les ponctions lombaires de contrôle, ni d'épanchement dural (ponctions S/D blanches).

- Des convulsions ont été observées 11 fois. Hormis les 3 cas cités précédemment, les convulsions ont toujours été en rapport avec les troubles circulatoires, le cas le plus frappant était celui du collapsus tardif (Obs 14) où les convulsions ont inauguré le choc à H₆₀. Des doses importantes d'anticonvulsivants ont souvent été nécessaires mais un seul survivant a gardé des séquelles neurologiques (Obs. 5).

2.- Complications liées à la surcharge liquidienne

C'est la rançon souvent dramatique de la lutte contre la défaillance circulatoire.

- Un remplissage de 2 à 3 masses sanguines en quelques heures (1 masse sanguine = 8% du poids du corps) aboutit à une inflation considérable qui n'est pas sans conséquences.

.../...

1 - Collapsus irrécupérable (5 cas : 1, 4, 10, 26, 27)

. les oedèmes sont souvent monstrueux en raison de l'oligo-anurie et des troubles de la perméabilité capillaire de la dernière phase du choc irréversible. Les liquides perfusés envahissent le secteur extravasculaire et quelque soient les doses de plasma, de sang... le collapsus ne peut être récupéré. Ces oedèmes réalisent un véritable blindage pariétal source de compression.:

obs._1 : l'importance des oedèmes est telle qu'ils réalisent au membre supérieur droit un véritable syndrome de Volkmann avec rétraction des doigts. Une exsanguino-transfusion **restera** sans effet et l'enfant décède à H₃₄ avant dialyse.

obs._4 : là encore constitution d'oedèmes monstrueux des membres inférieurs avec ischémie. Malgré un large débridement chirurgical et une dialyse péritonéale, l'enfant décède à H₇₂.

. L'O.A.P. a été observé chez 2 enfants (Obs. 26 et 27) qui ont reçu 100 ml/kg dans les 6 premières heures. Il est difficile d'en tirer les conséquences directes. Si cet O.A.P. a bien réagi les deux fois à la mise sous frein expiratoire, il est probable que cette surcharge massive a aggravé le collapsus qui n'a pu être récupéré (décès à H₁₉ et H₃₀).

2 - Collapsus récupéré (Obs. 5, 7, 11, 12, 15)

. Tous ont présenté des oedèmes qui se sont résorbés en 3-4 jours. Dans 1 seul cas la constitution d'hématomes et de gangrène a laissé des séquelles trophiques (Obs 5).

. 1 OAP est survenu à 2 reprises au bout de 12-24 H régressant après intubation et mise sous frein

expiratoire. Dans un autre cas non surchargé (Obs. 18), une transfusion le 2ème jour a entraîné un OAP qui a cédé à l'association Digitalique-Diurétique. Cet incident est à redouter dans les jours qui suivent.

(Dans 1 cas récent (Mai 72) le collapsus a été récupéré rapidement chez un enfant de 15 mois au prix d'une surcharge importante. Une transfusion le 3ème jour a fait basculer des conditions hémodynamiques encore précaires et le nourrisson est décédé le 5ème jour).

. Troubles de la conscience :

Coma et convulsions d'emblée (Obs. 5) et surtout secondairement (Obs. 7, 11, 12, 15) sont la rançon inéluctable et évoluent de façon variable selon la rapidité de récupération du collapsus :

Vitesse de récupération	Obs	Tr. Neurologiques	Evolution
< 3 H	7	Coma 6 j Convulsions ++	Guérison
	11	Coma 8 j.	Guérison
> 3 H	5	Encéphalopathie	Séquelles N.
	12	Coma Dépassé	Décès J5
	15	Coma Dépassé	Décès J9

Troubles neurologiques et surcharge (> 100 ml/kg/24 H)
(importance de la vitesse de récupération du collapsus)

.../...

. Hyperaldostéronisme

Sur les 8 observations d'Hyperaldostéronisme secondaire tous ont reçu au moins 1 masse sanguine dans les 24 premières heures.

	Surcharge > 8%/24h	Sang (mEq/l) Na $\geq$ 140 K $\leq$ 2,5		Urines (mEq/24h) Na $\leq$ 10 K $\geq$ 50		Traitement	Evolution
obs. 5	++	+	+	+	+		Guérison (séquelles)
obs. 6	+	+	+	+	++	Aldactone	Guérison
obs. 7	++	+	+	+	+		Guérison
obs. 11	++	+	+	+	+		Guérison
obs. 15	++	+	N	+	+		Décès J9 (coma dépassé)
obs. 21	+	+	+	+	++		Guérison
obs. 23	+	+	+	+	-	Aldactone	Décès J6 (Coma dépassé)
obs. 24	+	+	N	-	++	Aldactone	Guérison

. Les signes biologiques sont toujours maxima au 2è-4è jour d'évolution, (Hypernatrémie, hypokaliémie, et hyperkaliurie avec natriurèse effondrée)

. Elle justifie comme nous l'avons dit, une restriction rapide des liquides perfusés dès que le collapsus est levé et la mise sous spironolactone (par voie intraveineuse) qui accélère la fonte des oedèmes et le retour à la normale des électrolytes.

.../...

3.- Complications liées aux troubles de l'Hémostase

Les accidents hémorragiques sont fréquents et de différents types :

- a - Les hémorragies précoces accompagnent les atteintes profondes de l'hémostase (CIVD) et donnent des hémorragies essentiellement cutanées. Leur pronostic n'est pas sévère à la condition qu'une surcharge trop massive ne s'y surajoute pas, car les risques d'hématomes compressifs sont alors grands. A distance vont se poser des problèmes cutanés séquellaires en cas de nécrose importante.
- b - Les hémorragies secondaires sont beaucoup plus redoutables. Elles sont plus volontiers digestives (Hématémèse, hémorragie gastrique, méloena), voire urinaires. Elles sont liées à une héparinothérapie mal équilibrée comme en témoigne le temps de Howell. Responsables d'anémie aiguë lorsqu'elles sont intenses, elles peuvent être à l'origine d'une rechute du collapsus ou imposer une transfusion parfois très mal supportée (OAP ++). Rarement elles menacent par elles-mêmes le pronostic vital, mais compliquent toujours une thérapeutique encore délicate au 2^e-3^e jour.
- c) Le dernier accident possible est exceptionnel, mais dramatique : c'est l'ulcus aigu sous corticothérapie qui en dehors de l'adulte (EMILE (29)) n'a pas été signalé chez l'enfant à notre connaissance dans les MF.

1 - Hémorragies (Digestives, urinaires...)

Comme nous l'avons dit, elles sont secondaires survenant entre la 12^eme heure et le 5^eme jour, liées certes à la thrombopénie intense (5 à 60.000) mais surtout au traitement héparinique.

Une coagulopathie de consommation certaine ou probable à l'admission existait dans 4 cas. La corticothérapie massive ne semble pas en cause ici à l'inverse de certains cas de la littérature (EMILE, 29 - Ulcération digestive mortelle).

- Conséquences :

L'évolution finale ne paraît pas avoir été influencée par ces accidents aigus évolutifs d'autant que les 4 décès sont survenus à distance et qu'à l'autopsie aucune hémorragie cérébro-méningée n'a été notée (Obs. 15).

.../...

Obs	Date	Type	Plaquettes	Coagulopathie à H ₀	Héparine Dose	Héparine Injection	Howell /Témoin	Traitement	Evolution
1	H12	Digestif S/Cutané	15.000	+	4 mg/kg/24H	Continue /6H	Incoagul.	Exsanguino- Transfusion	Décès H34
7	J5	Digestif	60.000	-	2,5	Discont. /4H	x 5	0	Guérison
11	H48	Digestif S/Cutané	5.000	+	4	Discont. /6H	x 3	Arrêt Héparine	Guérison
12	H18	Digestif S/Cutané	13.000	-	10	Discont. /6H	x 3	Arrêt Héparine	Décès J5
15	H30	Digestif	16.000	+	5	Continue /4H	x 8	Arrêt Héparine	Décès J9
23	H24	Digestif	58.000	-	5	Continue /12H	x 1,5	0	Décès J6
24	H12	Digestif Urinaire	33.000	+	4	Continue /4H	x 3,5	Arrêt Héparine (pendant 12H)	Guérison

ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

D'après le tableau ci-dessus, la responsabilité de l'Héparine est évidente comme l'attestent des temps de Howell nettement trop prolongés par rapport au témoin. 1 enfant (Obs 12) avait une dose excessive 10 mg/kg/24 h. en discontinue toutes les 6 heures. Ce cas confirme comme pour les 2 autres observations (7 et 11) l'impossibilité de se baser sur le Temps de Howell lorsque l'Héparine est donnée en discontinu. On risque ainsi d'augmenter dangereusement les doses sur la foi d'un Howell subnormal. L'administration en intra-veineux continu est donc un impératif absolu

2 - Nécroses cutanées

2 cas de nécrose ont été observés ; ils sont résumés dans le tableau ci-contre :

	Siège	Circonstances	Héparine	CIVD	Plaquettes	Traitement	Séquelles C
Obs 5	Mains Pied D	Surcharge 15% Oedèmes ++	+ (24h)	0	10.000	Amputation (doigts et orteils)	++
Obs 6	Main D	Compression accidentelle	+ (10j)	0	275.000	0	0

Nécroses cutanées

On peut remarquer que les nécroses :

- . touchent surtout les extrémités, aboutissant à des escarres impressionnantes, d'autant plus que l'enfant a été surchargé (Obs 5).
- . elles ne répondent pas à l'héparinothérapie lorsqu'elles sont constituées. Elle peut les prévenir ou tout au moins les limiter, mais elle n'est pas sans risques ultérieurement.

.../...

. elles sont sans rapport avec l'existence ou non d'une coagulopathie dans nos 2 cas tout au moins.
 . elles imposent parfois une amputation comme il ressort de la littérature :

BERNSTEIN (orteil)

HILL et KINNEY (segment de membre - 1947)

de FUEIO et DRESNER (" " ")

HERMANN (1954) (" " ")

HEAL et KENT (1953) (2 membres inférieurs)

. elles se terminent souvent par des greffes (21, 42, 72).

. enfin elles pourraient bénéficier de l'oxygène hyperbar. WADDELL (113) et KUZEMKO (Brit. Med. J. 1970) rapportent chacun un cas d'évolution transformée par ce traitement.

3 - Hématomes

La constitution d'énormes hématomes des membres inférieurs, voire supérieurs, a été observée à deux reprises chez des enfants surchargés (>20% en 24 h) en oligo-anurie, dont le collapsus avait été récupéré trop tardivement.

Ils posent des problèmes très délicats, car ils sont très compressifs, source d'ischémie majeure des membres et les grandes incisions de décharge qui ont été proposées ne sont qu'une dernière extrémité.

Tout le problème réside en fait dans la récupération du collapsus qui seule permet la reprise d'une diurèse efficace.

	Siège	Circonstances	Conséquences	Traitement	Evolution
bs 1	Mbres Inf. Mbres D.	Surcharge ++ Oligo-anurie	Rétraction type Volkmann	Exsanguino- transf. = 0	Décès H ₃₄
bs 4	Mbres Inf.	" "	Ischémie	Incisions de décharge	Décès H ₇₂

4.- Complications liées à l'Infection

- Evolution méningée

- La réaction méningée survient très rapidement dépassant parfois 1000 él/mm^3 en quelques heures (Obs 6), mais l'évolution secondaire a toujours été favorable dans des délais normaux.

- Le liquide de PL se stérilise dès la 24ème heure et aucune complication cérébro-méningée n'a été observée chez les 10 survivants notamment pas d'épanchement dural, complication fréquente dans les méningococcémies. GRIFFIN (42) et STIEHM (101) en signalent chacun 1 cas. De même HUSKISSON (58) rapporte 6 cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne dans la littérature.

- Parallèlement, on observe en quelques heures une hyperleucocytose considérable avec polynucléose et myélémie (myélocytes et métamyélocytes surtout) : dans l'obs. 12, les globules blancs passent de 14.000 à 87.200 en 12 heures avec 62% de polynucléaires (dont 39% de formes jeunes).

L'intensité de cette leucocytose est sans rapport avec l'évolution, elle peut dépasser parfois $100.000 \text{ leucocytes/mm}^3$ (obs. 6 : 144.800 GB, 75% de polynucléaires dont 22% de myélocytes et métamyélocytes le 2ème jour).

De même la myélémie n'a pas de signification particulière, se rencontrant quelle que soit la forme évolutive.

Le retour à la normale est lent et des chiffres de 40.000 au 8ème jour ne sont pas rares dans l'évolution.

- Localisations secondaires

1) L'Atteinte CARDIAQUE

Plusieurs articles insistent sur cette localisation (31, 48, 68), HARDMAN ayant retrouvé une atteinte histologique dans 78% des cas à l'examen de 200 MF fatales.

Il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'endotoxine, à l'anoxie et à la coagulopathie

éventuelle. Les deux premiers facteurs jouent certainement un rôle majeur dans les premières heures, justifiant pour certains une digitalisation précoce.

Des troubles de repolarisation au cours de l'évolution témoignent également de cette atteinte myocardique. Aucune séquelle n'a été notée chez les survivants. Au cours des méningococcémies banales, cette atteinte myocardique est classique mais sans commune mesure avec celles des méningococcies fulminantes ; la sensibilité exceptionnelle de ces enfants aux drogues telles que l'Isoprotérénol, vient encore le confirmer.

2) Atteinte OCULAIRE

Classique dans les méningococcémies, elle paraît exceptionnelle dans les MF puisque seul GRIFFIN (42) signale un cas d'ulcération cornéenne.

3) Localisation ARTICULAIRE

L'auteur précédant en a rapporté 4 cas en 1954 et parmi nos cas, une Arthrite bilatérale des genoux est venue compliquer l'évolution (Obs. 23). Ponction et arthrotomie en milieu chirurgical n'ont retirés qu'un liquide stérile contenant des polynucléaires. Sous immobilisation plâtrée et antibiothérapie, l'évolution est actuellement favorable.

Au total, le problème infectieux est très secondaire, le méningocoque étant constamment sensible à l'Ampicilline. La méningite notamment guérit simplement dans tous les cas.

.../...

F.- EVOLUTION FINALE ET MORTALITE (Tableau 8 et 9)

Différents facteurs influencent l'évolution finale :

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. l'âge de l'enfant 2. la sévérité de la maladie 3. la rapidité d'intervention 4. la qualité des soins |
|--|

- L'Age de l'enfant (tableau 1 et 2)

- Nous avons vu que la mortalité est très lourde avant 2 ans, se qui regroupe 77% des cas.

	Nbre	Décès	%
Garçons	11	10	90%
Filles	10	5	50%
TOTAL	21	15	<u>71%</u>

Avant 2 ans

Nbre	Décès	%
2	0	-
4	2	50%
6	2	<u>33%</u>

Entre 2 et 15 ans

. Pour plus de précisions :

Aucune survie avant 6 mois (7 cas)

Aucun décès après 5 ans (3 cas)

- La Sévérité de la maladie : ceci se retrouve dans le tableau 4 (p). Les formes foudroyantes au purpura très extensif avec troubles neurologiques et collapsus précoce ont abouti à une hospitalisation rapide et le pronostic final est inversement proportionnel à la durée d'évolution avant admission (dans notre série) :

.../...

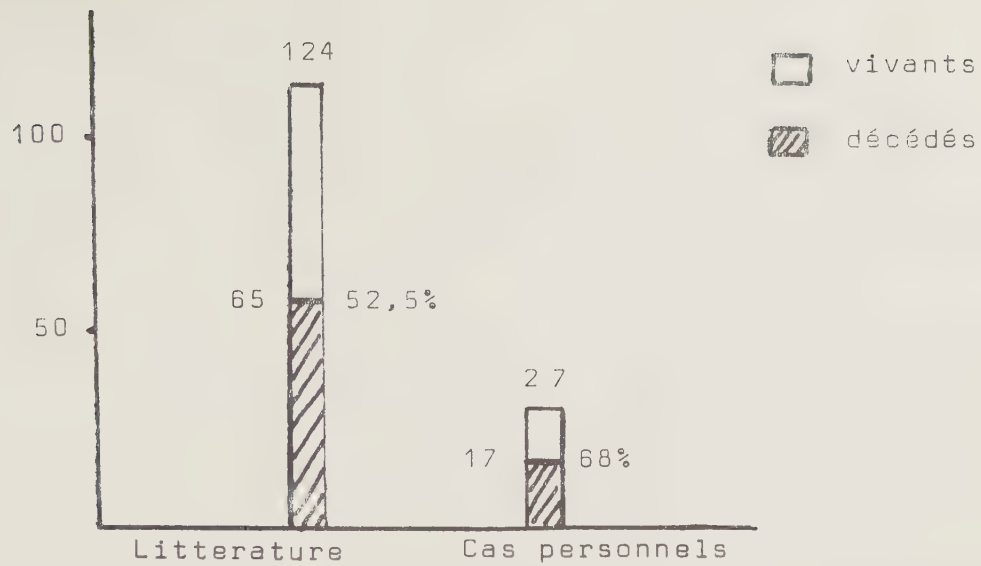


Tableau 8 : MORTALITE DES M.F. DEPUIS 1959

	AVANT 1959			APRES 1959		
	Nbre	Décès	%	Nbre	Décès	%
Littérature	79	52	65%	124	65	52,5%
Personnel				27	17	63%
TOTAL				151	82	54,3%

Tableau 9 : COMPARAISON DES TAUX DE MORTALITE
AVANT ET APRES 1959

- Aucune survie quand l'évolution a été de moins de 4 heures avant H_0 (6 cas)
- Aucun décès pour les débuts plus progressifs de plus de 12 heures (4 cas)
- La précocité et la qualité des soins de Réanimation
Ces deux facteurs vont de pair et conditionnent la vitesse de récupération du collapsus élément essentiel du pronostic (comme nous le reverrons au chapitre IV). Cette vitesse de récupération est elle-même fonction du degré de remplissage vasculaire.

Les différentes causes de décès sont analysées dans le tableau 10. Il en ressort qu'il existe un rapport direct entre la date du décès et le degré de remplissage vasculaire que l'on peut schématiser ainsi :

.../...

Obs	Sexe	Age	Collap- sus	Vitesse de Récupération	Sur- charge	Cause du Décès	Heure du Décès	Hémorr. Surrénales
1	F	4 ans	H3	0	+++	Choc irréversible	H34	
2	F	17 mois	H9	> 3H		Choc non récupéré	H30	
3	G	21 mois	H7	> 3H*		Choc non récupéré	H40	
4	F	1 an	H2	1H	+++	Surcharge + Anurie	J3	+
8	G	1 an	H5	> 3H		Choc non récupéré	H24	
10	G	1 mois	H0	0	+++	Choc irréversible	H38	+
12	G	4 ans	H0	> 3H	++	Coma dépassé	J5	
13	F	20 mois	H7	> 3H		Choc non récupéré	H14	+
14	G	3 mois	H60	0		Choc non récupéré	H64 (4H collapsus)	
15	G	8 mois	H2	2H	+++	Hémorragie IId Coma dépassé Surcharge	J9	+
16	G	2 mois	H0	0		Choc non récupéré	H4	+
17	G	3 mois	H0	0		Choc irréversible	H6	
20	G	1 mois	H1	0		Choc non récupéré	H8	+
23	F	5 mois	H6	> 3H	+	Coma dépassé	J6	+
25	G	14 mois	H0	0	+	Choc irréversible	H8	+
26	F	5 mois	H0	2H	+++	Surcharge + OAP	H19	
27	G	6 mois	H6	> 3H	+++	Surcharge + OAP	H30	

TABLEAU 10 : ANALYSE DES DECES (17 cas)

DECES	REPLISSAGE VASCULAIRE		
	nul	moyen	excessif
Précoce H ₄ -H ₈	3 cas	2 cas	
Secondaire H ₁₄ -H ₄₈	4 cas		4 cas
Tardif J ₃ -J ₉		1 cas	3 cas

Ainsi :

1 - 5 enfants sont décédés en moins de 8 heures

dont 4 collapsus d'emblée. Ces collapsus étaient certainement irréversibles y compris dans les 3 cas qui ont été insuffisamment remplis dans les premières heures. Presque tous avaient des stigmates de coagulopathie de consommation hormis l'obs. 20 qui n'avait pas de thrombopénie initiale (mais un V à 35% et une fibrinopénie à 1,80 g/l), 4 d'entre eux avaient moins de 6 mois.

2 - 8 enfants sont décédés entre la 14è et la 48è heure

Ils ont été pour moitié insuffisamment remplis ou au contraire surchargés.

- Dans le premier cas, le collapsus n'a été récupéré qu'au delà de 3 heures d'évolution, les conditions hémodynamiques sont restées très mauvaises les heures suivantes avec récurrence du collapsus, coma secondaire par anoxie cérébrale et décès.

.../...

Il est certain que le retard thérapeutique s'est ici révélé déterminant et que l'évolution aurait pu être favorable chez ces 4 enfants âgés de plus de 1 an.

- Dans le second groupe, le collapsus n'a pu être récupéré dans 3 cas sur 4 malgré une surcharge massive de plus de 2 masses sanguines en 12 heures (obs. 1, 10, 27). Il s'agissait de collapsus irréversibles dont l'issue n'a pu qu'être retardée sous l'effet du remplissage. L'évolution est ici marquée par la survenue d'oedèmes monstrueux parfois compressifs (Obs. 1) et les risques d'OAP sont importants (Obs. 27). Dans le dernier cas, par contre (Obs. 26), le collapsus a bien été récupéré en 2 heures, mais la surcharge massive est probablement directement responsable du décès en raison des oedèmes et de l'OAP qui ont compliqué l'évolution chez cet enfant de 6 mois.

3 - 4 enfants sont décédés tardivement

- 2 cas peu ou pas surchargés n'ont été récupérés qu'au delà de la 3ème heure de collapsus (Obs. 12 et 23) au prix d'importants dégâts cérébraux et sont décédés en coma dépassé au 5è et 9è jour.
- les 2 autres récupérés en 1 et 2 heures ont reçu plus de 2 masses sanguines en 12 heures (Obs. 4 et 15).

. le premier âgé de 1 an installe rapidement une oligo-anurie avec oedèmes monstrueux responsables d'ischémie des extrémités. Malgré une grande incision de décharge désespérée et une dialyse péritonéale le décès survient le 3ème jour.

. Le deuxième âgé de 8 mois se complique rapidement de convulsions subintrantes puis de récidives du collapsus responsables d'un coma dépassé au 3^e-4^e jour. La rétention hydrosodée importante n'est probablement pas étrangère à cette évolution défavorable, jointe aux accidents hémorragiques du 2^e jour qui sont certainement à l'origine de la rechute du collapsus.

Ces 4 enfants ont en effet présenté des accidents hémorragiques le 2^eme jour et l'on ne retrouve qu'un seul autre cas d'accident identique parmi les décès, chez un enfant nettement surchargé (Obs. 1). Il s'agissait d'hémorragies digestives liées moins à la thrombopénie (constante au cours de l'évolution) qu'à une héparinothérapie mal conduite, les temps de Howell étant supérieurs à 3 fois celui du témoin le plus souvent.

On peut donc en retenir qu'une récupération rapide du collapsus en moins de 3 heures est indispensable.

- dans un certain nombre de cas le collapsus est hélas irréversible d'emblée et un remplissage vasculaire important ne fait que reculer l'échéance.

- ailleurs il est récupéré tardivement par une réanimation insuffisante et les dégâts cérébraux sont tels que le décès est inéluctable.

- enfin, dans quelques cas, le choc est bien récupéré mais au prix d'une surcharge qui se "paye" secondairement par la survenue d'accidents hémorragiques, d'oedèmes considérables avec atteinte rénale. L'inflation liquidienne est si importante que l'hémodynamique va rester très précaire et le moindre stress (accident hémorragique, OAP, transfusion...) risque d'être le point de départ d'un collapsus secondaire irrécupérable.

Récupérer vite mais pas à n'importe quel prix doit donc être l'un des soucis essentiel des premières heures du traitement

Chez nos 10 survivants, les séquelles sont très rares (comme il ressort de la littérature).

- 9 ont guéri totalement sans aucune séquelle, y compris les nécroses cutanées : après chute des escarres vers la 2^e-3^e semaine, la cicatrisation cutanée s'est faite sans troubles trophiques secondaires.
- 1 seul a gardé de très lourdes séquelles
 - Encéphalopathie profonde post-anoxique liée à une récupération tardive du collapsus
 - Séquelles trophiques : l'évolution vers la nécrose avec gangrène des extrémités a nécessité secondairement une amputation de plusieurs doigts et orteils (Obs 5)

.../...

G.- ANATOMO-PATHOLOGIE (Tableau 11)

Toutes les formes mortelles ont en commun des lésions congestives nécrotiques et hémorragiques. Le plus grand nombre de cas a été recueilli par DANIELS (25) ; les analyses les plus détaillées sont celles de MARGARETTEN (76) et FOX (36).

Des thromboses des capillaires et des veinules avec présence de dépôts fibrineux objectivés par fluorescence sont retrouvées dans tous les territoires de l'organisme (31, 36, 54).

Les lésions sont multiples : outre les atteintes cutanées, il existe généralement une congestion diffuse, parsemée souvent d'éléments nécrotiques, voire d'ulcérations du tube digestif (29). Foie, poumons, rate, cerveau, myocarde et péricarde sont congestifs et également le siège de dépôts fibrineux. Deux organes sont à considérés plus particulièrement.

1 - Les REINS sont très ischémiques, siège de dépôts fibrineux mais la nécrose corticale y est exceptionnelle (75) à l'inverse de ce que l'on observe en expérimentation animale.

2 - Les SURRENALES tous les degrés de lésions hémorragiques y sont possibles jusqu'à la nécrose bilatérale massive qui distend la capsule en respectant la médullaire (36). Ces lésions sont inconstantes comme il ressort de l'étude de nos cas et de ceux de la littérature.

	Nbre de cas	Nécrose Hémorragique des Surrénales	%
Personnel	14	8	57%
Littérature	381	242	63,5%

Obs	Décès	CIVD	SURVENUES	ANATOMIE	LEVOGA	Ramolisst Hémorr.	H.interstitielle des muscles du mollet
2	H30	±	H. discrètes				
3	H40	+	Congestives				
4	H72	+	H. massive				
8	H24	?	Normales (congestives)	Purpura diffus	Infarctus pulm.	<u>Thromboses</u> <u>vascul</u>	
10	H38	±	H. massive	H.digestive(pété- chies sans ulcus)	- cong.pulmonaire - purpura/plèvre	Hématome Temp. G	
13	H14	+	H. massive				
15	J9	+	H. massive	Epancht abondant Pétéchies diffuses Foie congestif	- Epanchement - poumons purpuriques	Congestif + purpura	Nécroses cut. sévères
16	H4	?	H. massive				
17	H6	+	H. discrètes		- Cardiopathie congénitale		
20	H8	-	H. massive	Foie chamois Ad.mésentériques	- Cong.pulmonaire		
23	J6	-	H. massive	Purpura Double invagina- tion du grêle(?)	- Infarctissement pulmonaire massif		
25	H8	+	H. massive	Pétéchies diffuses Rate hémorragique	- Epanchement - Cong.pulmonaire		H. méningée
26	H19	+	Atrophiees	Epanchement H. digestive	- Cong.pulmonaire		
27	H30	-	H. discrètes	Foie chamois	- Cong.pulmonaire		

TABLEAU 11 : ANATOMO-PATHOLOGIE (14 ex/17 décès - Reins tous Nx)

Parmi les 6 autres cas, les surrénales étaient congestives, discrètement hémorragiques et même atrophiées dans un cas (Obs. 26).

Parmi les autres atteintes possibles :

- une hémorragie méningée a été notée à 2 reprises (Obs. 1 et 25)
- des épanchements pleuraux et péritonéaux dans tous les cas qui ont eu une surcharge massive (Obs. 10, 15, 25, 26, 27).

Pour en terminer, il faut préciser que :

- l'importance des lésions n'est liée ni à la sévérité du tableau clinique, ni à la présence d'une coagulopathie, ni à la date de décès, comme il ressort de la lecture du tableau 11.
- Aucune de ces lésions n'est spécifique ; elles peuvent se rencontrer dans tous les chocs infectieux notamment (29).

-:-:-:-

CHAPITRE IV

- ELEMENTS DE PRONOSTIC -

Les différents éléments du pronostic doivent être envisagés isolément en fonction des signes cliniques et biologiques à l'admission et regroupés ensuite pour tenter de dégager un "score pronostique", c'est-à-dire les risques de survenue d'un collapsus secondaire d'une méningococcie à l'arrivée, et les chances de survie d'une méningococcie fulminante.

- STIEHM-DAMROSCH en 1966 (101) ont proposé 5 critères pour évaluer cette chance de survie : ils retiennent comme éléments péjoratifs :

- 1 - Purpura extensif apparu moins de 12 heures avant l'admission
- 2 - Collapsus cardio-vasculaire
- 3 - Absence de réaction méningée leucocytaire (moins de 20 éléments/mm³)
- 4 - Leucocytose normale ou basse (inférieure à 10.000)
- 5 - Vitesse de sédimentation normale (inférieure à 10 mm à la première heure).

Dans leur étude, sur 63 malades, tous ceux qui avaient 4 ou 5 de ces critères sont décédés. Un seul des sept qui en avait 3 a survécu et aucun décès n'a été observé lorsqu'il n'y avait que deux critères de gravité.

- NIKLASSON, LUNDBERGH et STRANDELL (92) ont proposé d'autres critères de gravité en 1971 d'après l'étude de 80 méningococcémies âgées de 6 mois à 67 ans. Ils ont retenu comme pronostic défavorable à l'admission :

- 1 - Purpura extensif en moins de 12 heures
- 2 - Collapsus cardio-vasculaire
- 3 - Moins de 100 éléments par mm³ au LCR
- 4 - Moins de 15.000 leucocytes par mm³ à la NFS
- 5 - Température supérieure à 40°
- 6 - Thrombopénie inférieure à 100.000

Un tiers seulement de leurs malades ont eu les 6 critères appréciés et les 3 qui avaient plus de 4 critères sont décédés.

La seule notion intéressante est celle du caractère péjoratif de la thrombopénie, ce que nous retrouvons dans notre expérience.

- Signalons que BERGDAHL (10) en 1967 a repris les critères de STIEHM en supprimant simplement la vitesse de sédimentation, sur une étude de 37 malades dont vingt quatre enfants.

- Nous avons repris les éléments de pronostic cliniques et biologiques sur l'étude de 50 enfants comprenant

- nos 27 méningococcies fulminantes
- 23 méningococcies sans collapsus

afin de tenter de dégager les éléments de gravité dès l'admission.

A.- ELEMENTS DE PRONOSTIC CLINIQUE

1.- Age et sexe

- . Sexe : il n'intervient pas dans le pronostic final dans notre expérience comme d'après les cas de la littérature.
- . Age : nous avons vu par contre qu'il est un élément important (cf Tableau 1 et 2) et que la mortalité est d'autant plus lourde que l'enfant est plus jeune.

	<u>Survie</u>
Avant 6 mois	0
Avant 1 an	18%
Entre 1 et 2 ans	40%
Entre 2 et 15 ans	66%

.../...

2.- Durée d'évolution avant l'admission

Cet élément a également été vu dans le tableau 4. Il nous a paru important alors que dans d'autres études, il n'influençait pas l'évolution finale (74).

Il semble bien que la mortalité soit d'autant plus lourde que le début a été plus brutal, conduisant plus rapidement l'enfant à l'hôpital.

Evolution avant admission	Survie
0 - 4 H	0 (6 cas)
4 - 12 H	50% (15 cas)
Plus de 12 H	100% (4 cas)

3.- Signes cliniques de début

Les éléments de gravité ressortent du tableau 5 : ce sont essentiellement la présence d'une cyanose avec dyspnée, qui témoignent déjà de la réalité d'un choc et l'on comprend que 6 sur 7 de ces enfants soient décédés. Il semble également qu'une diarrhée ne soit pas de bon pronostic. Par contre les troubles de la conscience et les convulsions ne sont pas particulières aux M.F.

4.- Signes cliniques à l'admission (sur 50 cas)

a) Température (Tableau 12)

- une hypothermie ($< 37^{\circ}$) est toujours de mauvais pronostic, témoignant d'un collapsus évolué très souvent irréversible.
- une hyperthermie ($> 40^{\circ}$) est plus spécifique des formes fulminantes comme l'a souligné NIKLASSON mais elle n'a pas de signification péjorative dans notre expérience.

.../...

Nbre de cas

▨ M. Fulminantes
□ M. sans collapsus

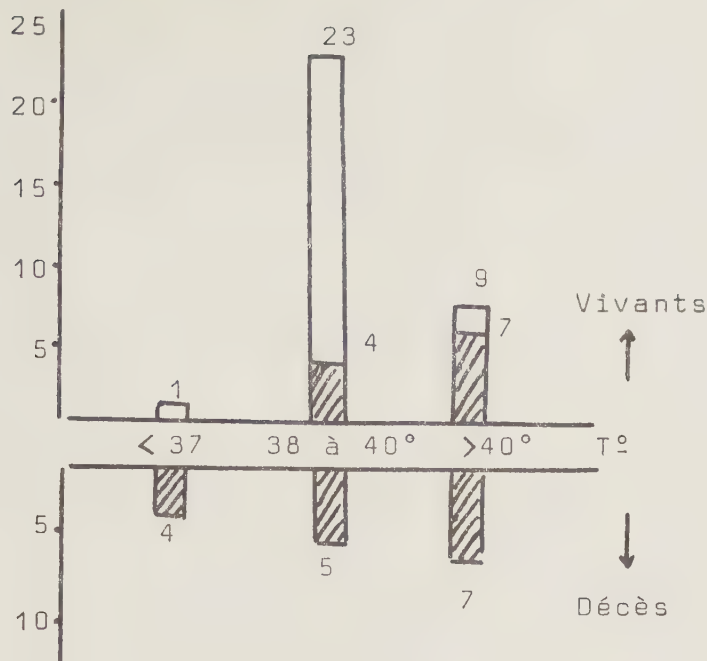


Tableau 12 : PRONOSTIC EN FONCTION DE LA TEMPERATURE A L'ADMISSION

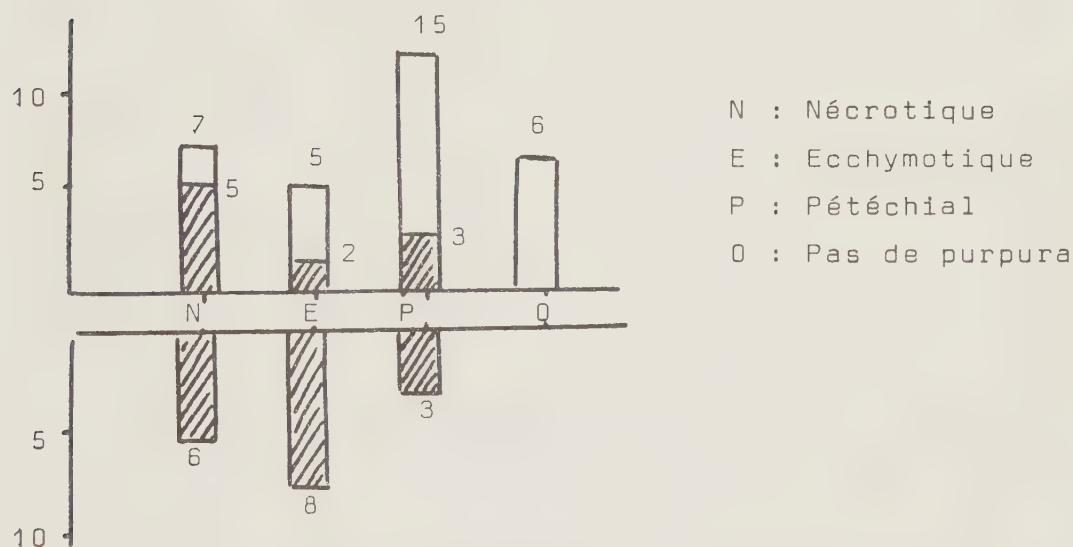


Tableau 13 : PRONOSTIC EN FONCTION DU TYPE DE PURPURA
(N : Nécrotique, E : Ecchymotique, P : Pétéchial, O : Pas de Purpura)

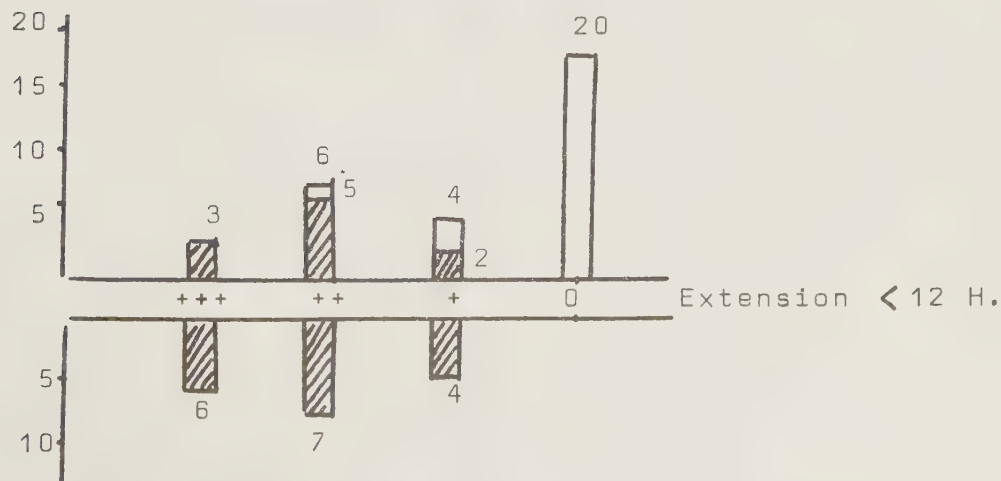


Tableau 14 : PRONOSTIC EN FONCTION DE L'EXTENSION DU PURPURA

	Nbre	MF	Décès
< 37°	5	4 (80%)	4 (100%)
38-40°	29	9 (31%)	5 (55%)
> 40°	16	14 (87%)	7 (50%)

b) Purpura

- le type de purpura (tableau 13) est un élément de diagnostic, les MF étant beaucoup plus souvent nécrotiques ou ecchymotiques que les formes sans collapsus, mais il n'influence pas l'évolution finale.

	Nbre	MF	Décès
0	6	0	-
Pétéchial	18	6 (33%)	3 (50%)
Ecchymotique	13	10 (77%)	8 (80%)
Nécrotique	13	11 (85%)	6 (54,5%)

- la rapidité d'extension du purpura est également un facteur souligné par tous les auteurs puisque toutes les MF se sont révélées extensives en moins de 12 heures contre seulement 3 formes sans collapsus. Toutefois l'importance de cette extension n'est pas un élément déterminant de l'évolution finale (Tableau 14).

	Nbre	Mf	Décès
Extension nulle	20	0	-
Extension <12H			
modéré	8	6 (75%)	4 (66%)
moyenne	13	12 (92%)	7 (58%)
importante	9	9 (100%)	6 (66%)

- un purpura nécrotique ou gangréneux n'est pas un élément péjoratif à lui seul. Il a été observé deux fois sur les 23 méningococcies sans collapsus.

1er cas : Sandrine MAR... 4 mois, est hospitalisée pour un purpura nécrotique fébrile (38°5) apparu 9 heures auparavant, accompagné de diarrhée et de vomissements avec gémissements et obnubilation.

. A l'admission (HO), température à 39°, aucun signe méningé, conscience normale, purpura fait de grands placards ecchymotiques et nécrotiques siégeant sur tronc et membres inférieurs. Pas de cyanose, ni d'hypotension.

. Examens complémentaires : 29.000 GB dont 51% de PN, LCR 1 élément par mm³, MENINGOCOQUE à la culture,

. Evolution

- aucun problème hémodynamique, sans apport de macromolécules ni d'Hydrocortisone

- convulsions, arrêt respiratoire puis sub coma à H₁₆, mise sous respirateur et guérison sans séquelles neurologiques.

- cicatrisation sans séquelles trophiques après chute des escarres à la 3^e semaine.

. Au total : 1 seul critère de gravité, purpura nécrotique sans CIVD, pas de collapsus. Guérison après troubles neurologiques secondaires.

2ème cas : Gilles GOS... 6 ans 1/2, 25 kg.

Hospitalisation après 24 heures d'évolution, marquée par température à 39°, frissons, vomissements, gémissements sans troubles neurologiques, purpura 4 heures avant l'admission.

.../...

. A l'admission (H_0) : 39° , aucun signe méningé, purpura ecchymotique et nécrotique diffus, cyanose sans hypotension, conscience normale.

. Examens complémentaires : 60.000 GB, LCR 1200 éléments par mm^3 , MENINGOCOQUE à l'examen direct, 120.000 plaquettes, I 2,30 g°/‰, V 28%, II 90%, VII + X 50%

. Evolution :

- au cours des premières heures, tendance au collapsus avec PA à 5 de maxima à H_3 , normale à H_4 après 350 mg d'Hydrocortisone (12 mg/kg/24H). Mise sous Ampicilline et Héparine 6 mg/kg/24H en discontinue toutes les 4 H. L'enfant ne recevra que 200 ml de Plasma en 12 heures, l'Hydrocortisone sera poursuivie à dose modérée et l'hémodynamique restera satisfaisante.

- convulsions secondaires de H_3 au 3^e jour suivi d'un état comateux dont l'enfant mettra plusieurs jours à sortir

- hémorragie digestive de H_{24} au 5^e jour par Héparinothérapie trop intense qui atteint 10 mg/kg/24H le 4^e jour, sur la foi d'un Howell subnormal en fait incontrôlable car l'Héparine est donnée en discontinue jusqu'au 12^e jour.

Les accidents hémorragiques iatrogènes :

- 1) ne s'expliquent pas par les troubles de la crase sanguine, la thrombopénie ne descendant pas en dessous de 70.000 par mm^3 ,
- 2) sont probablement à l'origine des troubles neurologiques (hémorragie méningée à la PL)
- 3) ont aggravé les lésions cutanées avec des nécroses très étendues imposant excision puis homogreffes à la fin du 1^{er} mois, tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs.

.../...

Au total : 1 seul critère de gravité (purpura extensif) CIVD. Tendance au collapsus sans hypotension nette et hémodynamique maintenue sans remplissage vasculaire : c'est la raison pour laquelle nous n'avons pu inclure cette observation dans nos cas.

Cette observation appelle plusieurs commentaires :

- 1) il s'agit d'une forme limite sans collapsus vrai
- 2) l'importance du purpura constituait une bonne indication de l'Héparine
- 3) une CIVD est possible au cours d'une forme nécrotique sans vrai collapsus*, ce point est CAPITAL sur le plan physiopathologique.
- 4) les risques de l'Héparine ne sont pas négligeables si la surveillance est mal conduite et le remède est alors pire que le mal !.

* La preuve qu'une CIVD peut accompagner une forme sans collapsus, est fournie par ce 3ème cas

Yann LED... 11 mois. Purpura ecchymotique fébrile.

Pas de collapsus. 10.800 GB dont 68% de PN, VS à 2. PL 37 éléments, MENINGOCOQUE dans le sang et le LCR
96.000 plaquettes, V 22%, I 3 g

Guérison sans séquelles et hémodynamique maintenue sans apport de macromolécules. L'enfant a été mis sous Hydrocortisone à dose faible et sous Héparine pendant quelques jours. Une simple tendance au collapsus (PA : 5) a été notée à H₂ avant antibiothérapie.

.../...

c) Collapsus cardio-vasculaire (Tableau 15)

- Aucune forme sans collapsus vrai n'est décédée
- 18 enfants étaient en collapsus d'emblée ou cyanosés. La cyanose, comme nous l'avons vue, est toujours à rechercher d'emblée car elle témoigne d'un état de choc et l'hypotension franche est survenue dans les 2 heures suivant l'admission chez 6 enfants cyanosés à H₀.
- 8 sur 9 collapsus secondaires sont décédés : ceci n'est pas un élément péjoratif en soi, mais simplement le reflet d'un retard diagnostique et thérapeutique comme nous l'avons déjà souligné.

	Nbre	MF	Décès
Collapsus < 2H	18	18 (100%)	9 (50%)
Collapsus > 2H	9	9 (100%)	8 (88%)
Collapsus absent	23	0	-

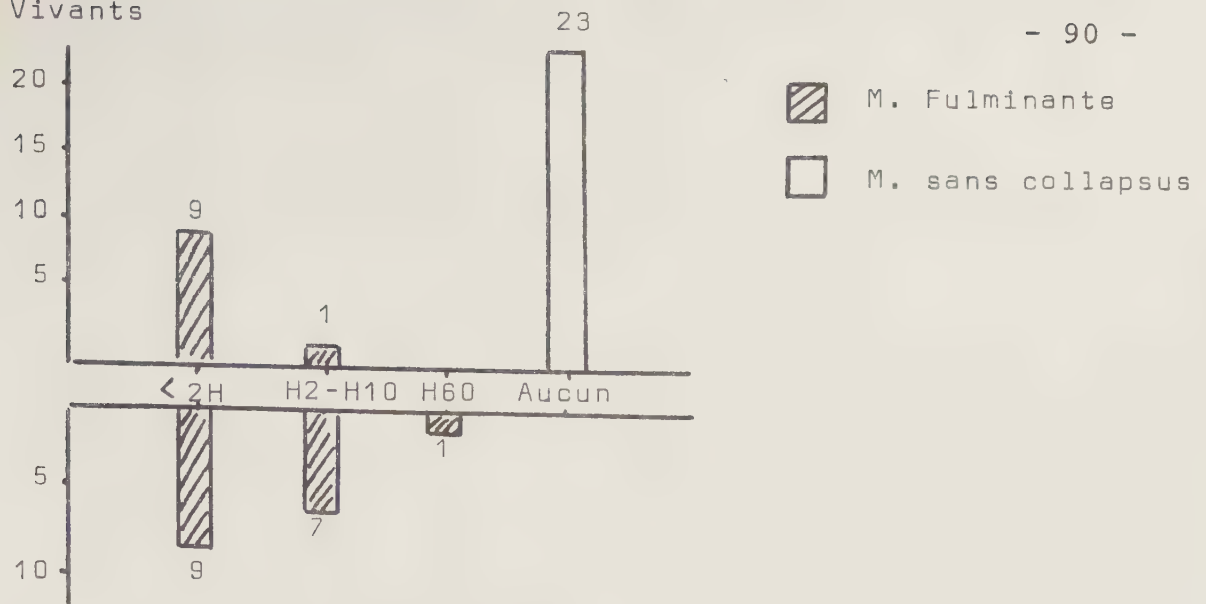
B.- ELEMENTS DE PRONOSTIC BIOLOGIQUE

1.- Leucocytose (tableau 16)

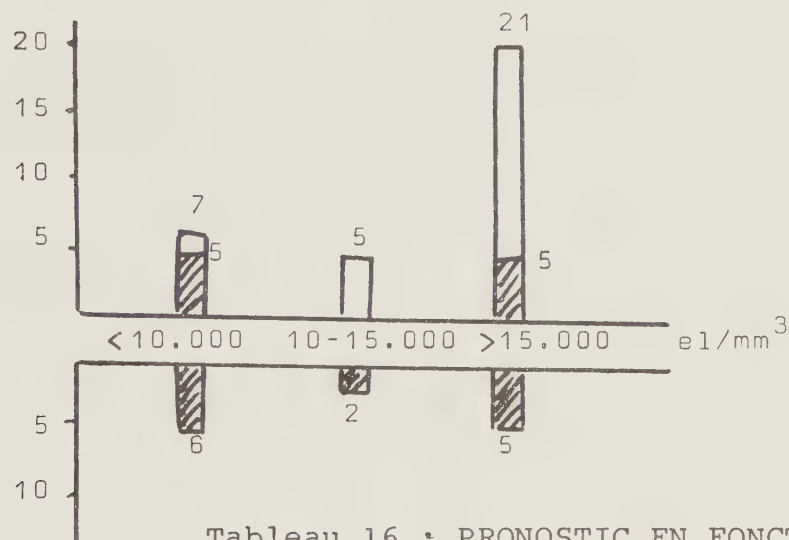
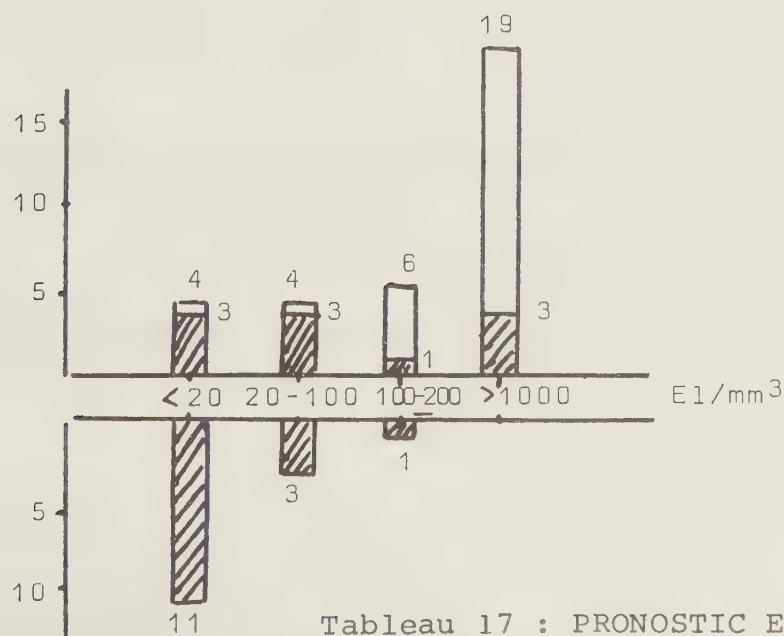
L'absence d'hyperleucocytose initiale constitue bien un élément de gravité puisque dans 80% des cas il s'agit d'une MF lorsque l'on retrouve moins de 10.000 leucocytes par mm³.

Ceci est moins net dans la tranche 10 à 15.000 où se situent 5 formes sans collapsus, les deux autres étant des MF décédées.

.../...



Décès

Tableau 15 : PRONOSTIC EN FONCTION DE L'HEURE DU COLLAPSUSTableau 16 : PRONOSTIC EN FONCTION DE LA LEUCOCYTOSETableau 17 : PRONOSTIC EN FONCTION DU L.C.R.
(2 MF non appréciées dans les premières heures)

Au dessus de 15.000, sur 10 MF, 5 sont décédées, donc le chiffre des leucocytes n'influence pas l'évolution finale.

	Nbre	MF	Décès
> 15.000	26	10 (38%)	5 (50%)
10-15.000	7	2 (28%)	2 (100%)
< 10.000	13	11 (80%)	6 (55%)

2.- Liquide céphalo-rachidien (tableau 17)

L'absence de réaction cellulaire dans le LCR est un élément péjoratif, que l'on prenne comme limite moins de 20 éléments ou moins de 100.

Seulement 2 formes sans collapsus avaient moins de 100 éléments (sur 22 cas) et 3 MF plus de 1000 éléments avec évolution favorable

	Nbre	MF	Décès
> 1000 el	19	3 (15,5%)	0
100-1000	7	2 (28,5%)	1 (50%)
20-100	7	6 (85,7%)	3 (50%)
< 20	15	14 (93,3%)	11 (78,5%)

3.- Vitesse de Sédimentation (tableau 18)

Elle a été demandée dans 15 des 23 cas témoins et seulement dans 4 des 27 MF. Il est donc difficile d'en tirer des arguments solidement étayés, d'autant que les 2 MF dont la VS était basse ont survécu.

.../...

guérison



décès

Tableau 18 : PRONOSTIC EN FONCTION DE LA V.S.

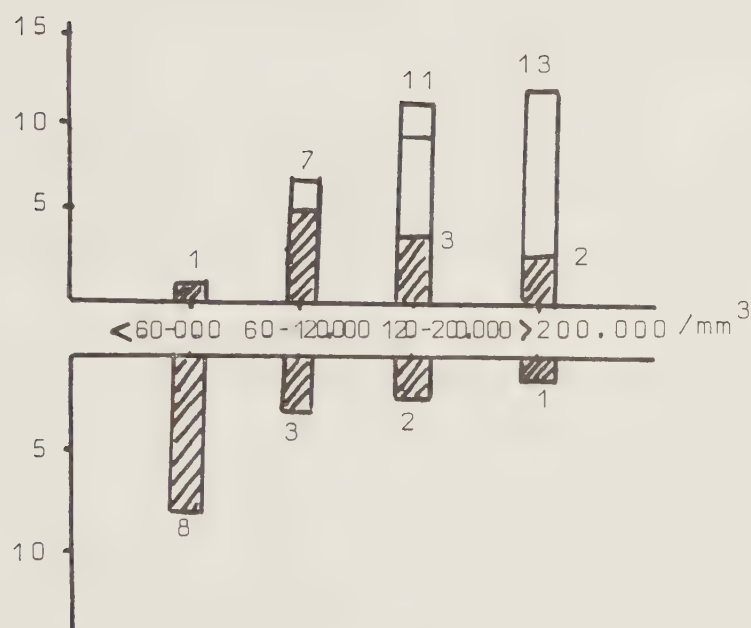


Tableau 19 : PRONOSTIC EN FONCTION DES PLAQUETTES

	Nbre	MF	Décès
100	4	0	-
20-100	10	0	-
10-20	2	2 (100%)	0
10	3	2 (66%)	0

4.- Equilibre acido-basique

Il n'a été que trop rarement apprécié dans les cas témoins, mais comme nous l'avons signalé, une acidose majeure avec pH inférieur à 7 est en règle de mauvais pronostic, témoignant d'un collapsus évolué.

5.- Troubles Hydro-Electrolytiques

En dehors de l'hypocalcémie très fréquente dans les méningococcies fulminantes et sans valeur péjorative, on ne retrouve pas de perturbation majeure au ionogramme sanguin.

6.- Troubles de la crase sanguine

Ils sont extrêmement fréquents au cours des méningococcies fulminantes et plusieurs éléments sont intéressants à considérer.

a) La Thrombopénie

C'est un élément péjoratif indiscutable que NIKLASSON a fait rentrer dans ses critères de gravité.

Sur 19 thrombopénies (moins de 120.000 plaquettes par mm³), 17 sont des formes fulminantes et 11 sont décédés. En dessous de 60.000 plaquettes on ne trouve que des formes sévères dont 90% sont décédés.

.../...

Au dessus de 120.000 plaquettes, sur 27 cas on ne trouve que 8 formes fulminantes et 37,5% de décès (tableau 19)

	Nbre	MF	Décès
> 200.000	14	3 (21%)	1 (33%)
120-200.000	13	5 (38%)	2 (40%)
60-120.000	10	8 (80%)	3 (33%)
< 60.000	9	9 (100%)	8 (90%)

b) Les facteurs plasmatiques de la coagulation

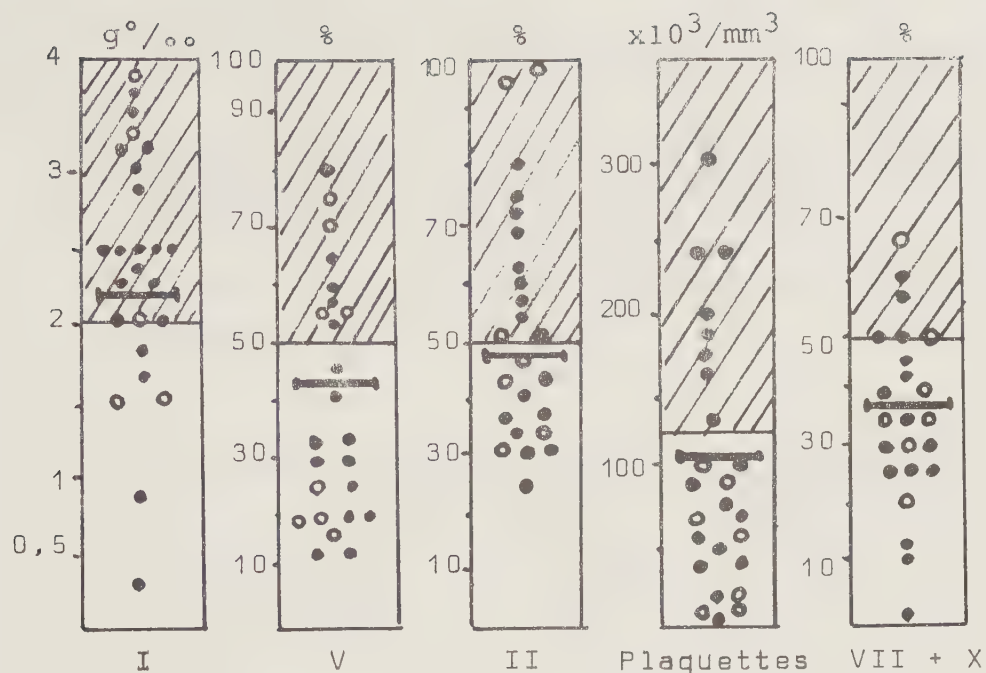
La comparaison de ces taux entre M. fulminantes et M. sans collapsus est très intéressante et fait l'objet du tableau 20.

	MF	M.sans collapsus
Plaquettes	109.000	230.000
I	2,20g°/°°	6g°/°°
V	43%	84%
II	48%	85%
VII + X	37%	45%

La moyenne de ces taux rend compte à l'évidence des différences entre ces 2 groupes de malades.

- Une seule anomalie s'explique difficilement. Les facteurs VII + X sont anormalement bas dans les méningococcies sans collapsus, le taux moyen étant de 45%. Cette anomalie n'est pas signalée dans la littérature, on ne peut incriminer une atteinte hépatique, comme certains l'ont proposé, ni une action de l'endotoxine puisqu'il n'y a pas de septicémie dans les cas témoins.

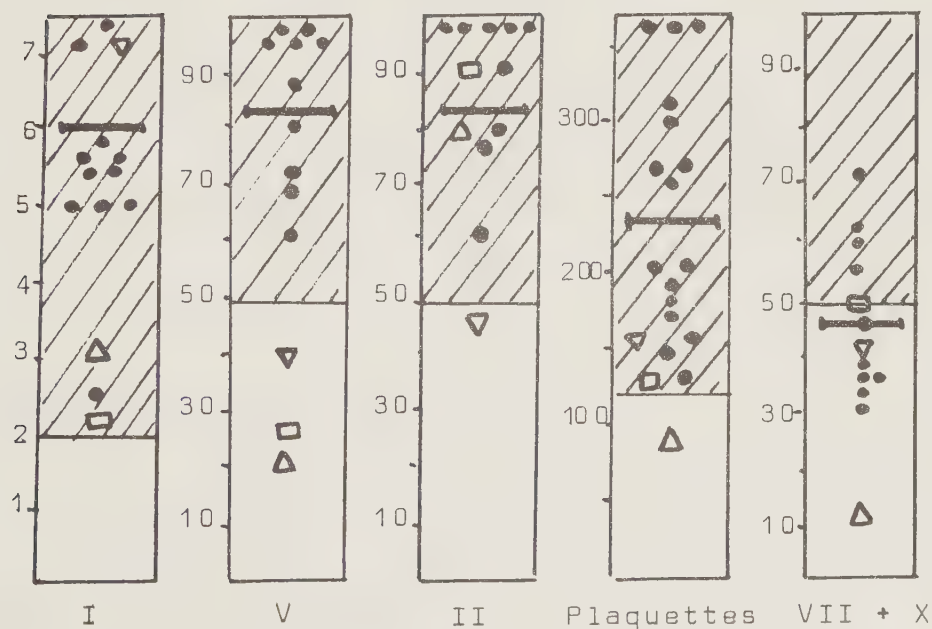
.../...



1 - MENINGOCOCCEMIES FULMINANTES

(Répartition et moyenne des différents facteurs de l'hémostase à l'arrivée :

● un cas, ○ crase après mise sous héparine)



2 - MENINGITES A MENINGOCOQUE SANS COLLAPSUS

(● un cas, ▽ forme sans purpura, crase normale le 2è jour
 □ purpura nécrotique, △ purpura ecchymotique)

Tableau 20 : COMPARAISON DES DIFFERENTS FACTEURS DE L'HEMOSTASE A H₀

- Dans ces mêmes cas témoins on peut remarquer que les formes nécrotiques ou ecchymotiques sont celles dont la baisse des facteurs est la plus nette.

c) Comparaison du facteur I et des plaquettes à l'arrivée en fonction de l'évolution.

Le tableau 21 montre significativement une nette différence entre ces groupes au sein des méningococcies fulminantes.

	Vivants	Décédés
Plaquettes	130.000	65.000
Fibrinogène	2,80g°/°°	1,85g°/°°

C.- COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION

Un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut être affirmé dans un certain nombre de cas. Sans entrer dans la physiopathologie de ce syndrome que nous reverrons, un certain nombre d'auteurs à la suite de HARDAWAY (46) ont voulu y voir le primum movens du choc et en tout cas un facteur d'irréversibilité.

1.- Diagnostic d'une CIVD

La CIVD est définie par l'existence de thrombine dans la circulation systémique. Les anomalies biologiques portent donc sur les substrats de la thrombine, enzyme dans les points d'action sont multiples :

.../...

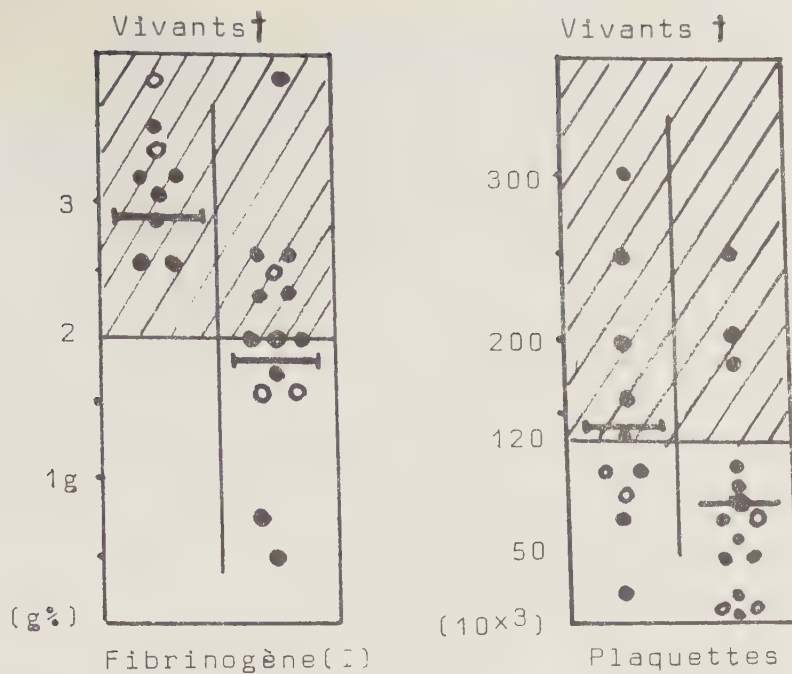


Tableau 21 : COMPARAISON DU FACTEUR I et DES PLAQUETTES A L'ARRIVEE, EN FONCTION DE L'EVOLUTION

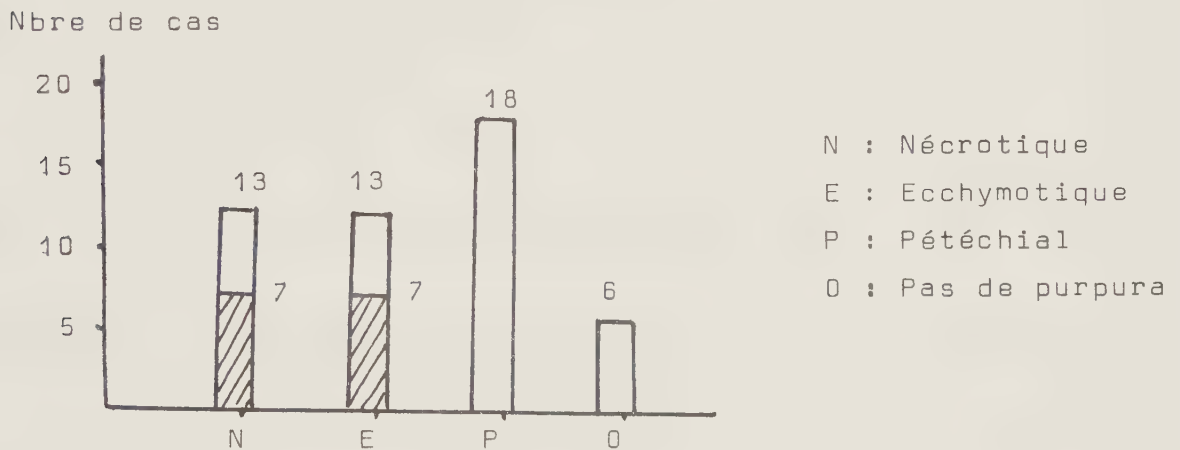


Tableau 22 : CIVD ET TYPE DE PURPURA

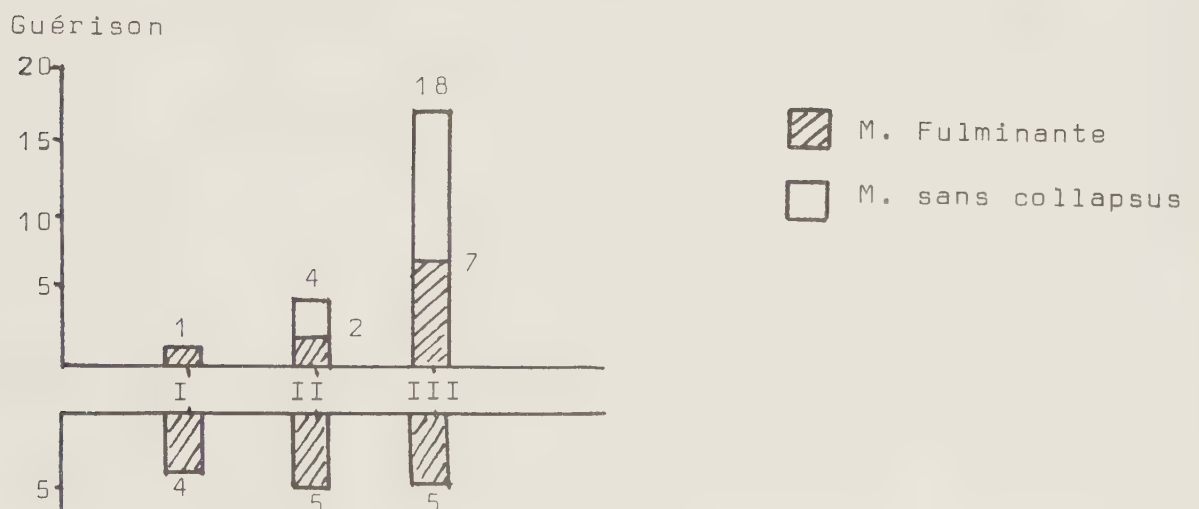


Tableau 23 : PRONOSTIC EN FONCTION DE LA CIVD
(I : CIVD certaine, II : CIVD probable, III : CIVD absente)

Décès

- Les plaquettes sont diminuées en nombre
- Le fibrinogène (I) est abaissé car transformé en fibrine
- Le facteur V (proaccélérine) est également consommé de même que le facteur II (prothrombine)
- Le facteur VIII (anti-hémophilique A) est également diminué mais n'est pas dosé couramment.
- Enfin, nous avons vu que la baisse des facteurs VII + X n'est pas spécifique.

Pour parler de CIVD il faut que soient réunis les signes biologiques suivants :

- 1) THROMBOPENIE $\leq 120.000/\text{mm}^3$
- 2) CHUTE DU V $\leq 50\%$
- 3) CHUTE DU I $< 2 \text{ g/l}$
- ou
- PDF* $> 50 \text{ } \mu\text{g/ml}$

2.- Pronostic en fonction de l'existence ou non d'une CIVD

Les 3 tableaux suivants regroupent les différentes données de l'analyse des trois types d'anomalies biologiques

Nous avons ainsi séparé 3 groupes :

- I : CIVD certaine réunissant les 3 critères
- II : CIVD probable associant la thrombopénie à l'un des 2 critères
- III : CIVD absente

.../...

* Produits de dégradation de la fibrine

Obs	Purpura		Héparine	Hémorragies	Evolution	Ana-Path
	Type	Extension				
1	Nécrotique	+++	H ₂	Digestive Hématomes	Décès H ₃₄	?
4	Nécrotique	+++	H ₆	Hématomes	Décès H ₇₂	<u>Hémorr.des surrénales</u> <u>Pas de thromboses</u>
15	Nécrotique	+++	H ₅	Digestive	Décès J ₉	<u>Nécrose H.des 2 surr.</u> <u>Pas de thromboses</u>
24	Nécrotique	+++	H ₁₀	Digestive Urinaire	Guérison	
25	Ecchymotique	+++	H ₂	0	Décès H ₈	<u>Nécrose H.des 2 surr.</u> <u>Pas de thromboses</u>

Type I : CIVD CERTAINE

Obs	Purpura		Héparine	Hémorragies	Evolution	Ana-Path
	Type	Extension				
3	Ecchymotique	++	H ₈	0	Décès H ₄₀	Surr. congestives
11	Nécrotique	++	H ₁	Digestive S/cutanée	Guérison	
13	Ecchymotique	+	H ₇	0	Décès H ₁₄	Hemorr. des 2 surr.
14	Nécrotique	++	H ₅	0	Décès H ₆₄	?
17	Ecchymotique	+	H ₄	0	Décès H ₆	Hemorr. discrète des 2 surr.
19	Ecchymotique	++	H ₁	0	Guérison	
26	Ecchymotique	++	H ₆	0	Décès H ₁₉	Surr. Normales

Type II : CIVD PROBABLE

Obs	Purpura		Héparine	Hémorragies	Evolution	Ana-Path
	Type	Extension				
2	Ecchymotique	+++	H ₂₂	0	Décès H ₃₀	Surr. Hémorragiques
5	Pétéchial	++	H ₇	Gangrène	Guérison	
6	Pétéchial	++	H ₇	Gangrène	Guérison	
7	Ecchymotique	++	H ₂	Digestive	Guérison	
9	Pétéchial	+		0	Guérison	
10	Nécrotique	++	H ₁	0	Décès H ₃₈	H. bilatérale
18	Nécrotique	+++	H ₃	0	Guérison	
20	Nécrotique	+++	H ₆	0	Décès H ₈	H. bilatérale
21	Nécrotique	++		0	Guérison	
22	Nécrotique	++	H ₁	0	Guérison	
23	Nécrotique	++	H ₁₂	Digestive	Décès J ₆	H. bilatérale
27	pétéchial	+	H ₃	0	Décès H ₃₀	Surr. Hemorragiques

Type III : PAS DE CIVD

Les constatations suivantes en découlent

- a) CIVD et Purpura sont indiscutablement liés puisqu'une coagulopathie certaine ou probable n'est notée que lorsque le purpura était nécrotique ou ecchymotique. (tableau 22)

	Nbre de cas	CIVD	%
Pas de Purpura	6	0	-
P. Pétéchial	18	0	-
P. Ecchymotique	13	7 (6MF)	54%
P. Nécrotique	13	7 (6MF)	54%

- b) Une CIVD n'est pas obligatoirement synonyme de choc
2 formes sans collapsus vrai au purpura nécrotique ou ecchymotique avaient une CIVD probable. Ces deux observations ont été résumées plus haut, et toutes deux ont été traitées par de l'Héparine.

- c) Une CIVD est un facteur péjoratif au cours d'une méningococcie fulminante

	Nbre de cas	MF	Décès
Type III	23	12 (52%)	5 (41,5%)
Type II	9	7 (77%)	5 (71%)
Type I	5	5 (100%)	4 (80%)
Type I + II	14	12 (85%)	9 (75%)

.../...

Une coagulopathie certaine n'a été observée qu'au cours des M.F. et la mortalité est supérieure au pourcentage global (80% contre 63% pour l'ensemble des M.F.)

d) Une CIVD s'accompagne fréquemment d'accidents hémorragiques

Hématomes (2 cas) ou hémorragies digestives ont compliqué 4 fois sur 5 l'évolution des CIVD certaines, souvent en rapport avec une Héparinothérapie mal équilibrée, mais sans influencer de façon nette le pronostic final.

En l'absence de coagulopathie, 2 cas ont évolué vers une gangrène dont un avec séquelles importantes (Obs 5) et une hémorragie digestive a été observée (Obs 7).

e) Hémorragie des surrénales et CIVD certaine ont coïncidé dans les 3 observations qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique, que le décès soit précoce ou non. Par contre, sur 4 vérifications de CIVD probables un seul cas d'hémorragie massive des surrénales et sur 5 enfants décédés sans coagulopathie, 3 hématomes des surrénales à l'examen nécropsique.

N.B. L'évolution des différents facteurs de l'Hémostase sera revue lors de l'étude du pronostic sous traitement.

D.- CRITERES DE GRAVITES (CLINIQUES ET BIOLOGIQUES)

En reprenant parmi nos 50 cas tous ceux dont les critères ont été appréciés, nous avons tenté d'améliorer la qualité du "score pronostique" grâce à une synthèse des critères proposés par STIEHM et par NIKLASSON.

.../...

- Etude Globale

1) Critères de STIEHM-DAMROSCH (sans la VS)

Score	Nbre de cas	MF	Décès
0	20	0	-
1	4	1 (25%)	0
2	4	4 (100%)	1 (25%)
3	12	12 (100%)	8 (66%)
4	6	6 (100%)	4 (66%)

2) Critères de NIKLASSON

Score	Nbre de cas	MF	Décès
0	11	0	-
1	8	0	-
2	3	1 (33%)	0
3	2	1 (50%)	1 (100%)
4	9	9 (100%)	3 (33%)
5	10	10 (100%)	7 (70%)
6	2	2 (100%)	2 (100%)

Ainsi . 95% des Méningococcie Fulminantes avaient

2, 3 ou 4 des critères de STIEHM

. 91% de ces mêmes M.F. avaient 4, 5 ou 6

des critères de NIKLASSON.

. Aucun des cas témoins n'avait plus de

1 critère de gravité STIEHM

3 critères de gravité NIKLASSON

Les critères établis par STIEHM-DAMROSCH sont donc plus fidèles que les seconds

.../...

Par contre le pronostic final n'est pas parallèle au nombre de critères car il dépend certes de la sévérité du tableau, mais surtout de la réponse au traitement (+++)

3) Critères Proposés

- . La Température initiale n'est pas un reflet fidèle (tableau 12) puisque l'hypothermie constitue également un facteur de gravité.
- . La vitesse de sédimentation n'est que très rarement demandée dans le bilan initial d'une méningococcie.
- . La thrombopénie est par contre un élément péjoratif puisque 2 cas sur 19 seulement n'étaient pas des MF (mais il s'agissait de formes sévères avec tendance au collapsus).

Les 5 critères du tableau ci-contre appliqués à 46 des 50 cas donnent les résultats suivants :

Score	Nbre de cas	MF	Décès
0	18	0	-
1	6	1 (16,5%)	0
2	1	1 (100%)	0
3	6	6 (100%)	2 (33%)
4	11	11 (100%)	8 (72,5%)
5	4	4 (100%)	3 (75%)

.../...

- 1 - EXTENSION DU PURPURA EN MOINS DE 12 HEURES
- 2 - COLLAPSUS CARDIO-VASCULAIRE
- 3 - MOINS DE 10.000 LEUCOCYTES/mm³ (N.F.S.)
- 4 - MOINS DE 20 ELEMENTS/mm³ (L.C.R.)
- 5 - THROMBOPENIE (< 120.000/mm³)

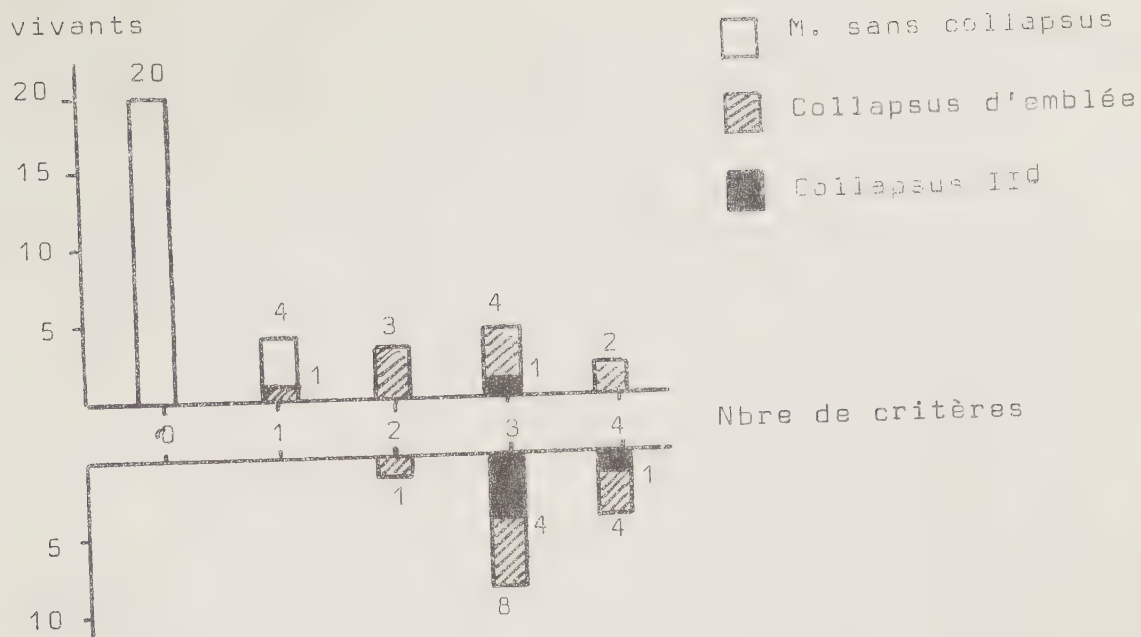
CRITERES DE GRAVITE D'UNE MENINGOCOCCIE

- . 95% des méningococcies fulminantes ont de 2 à 5 critères de gravité
- . Aucun cas témoin n'a plus de 1 critère
- . le pourcentage de décès est maximum pour les cas qui avaient 4 ou 5 critères

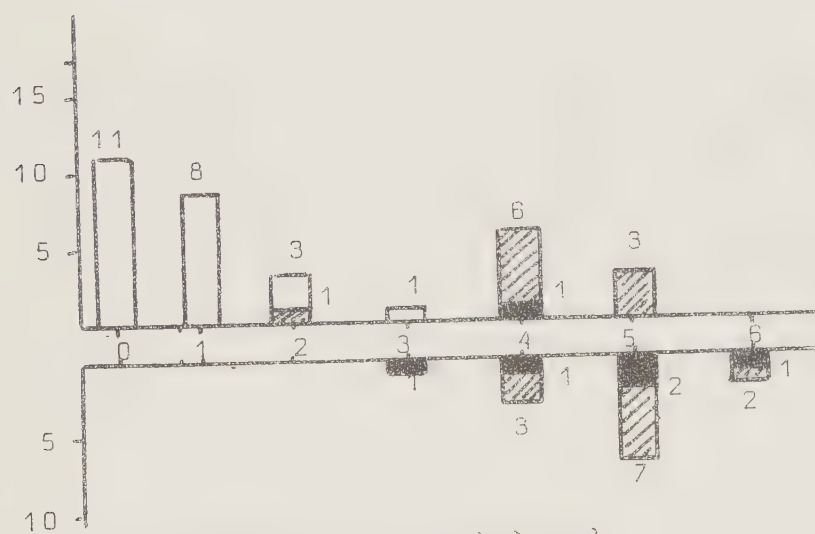
- CRitères de gravité d'une méningococcie sans collapsus à l'admission

Tout l'intérêt de ces critères est d'établir rapidement devant une forme sans collapsus d'emblée quels sont les risques de survenue d'un collapsus, afin de prendre les mesures thérapeutiques adaptées.

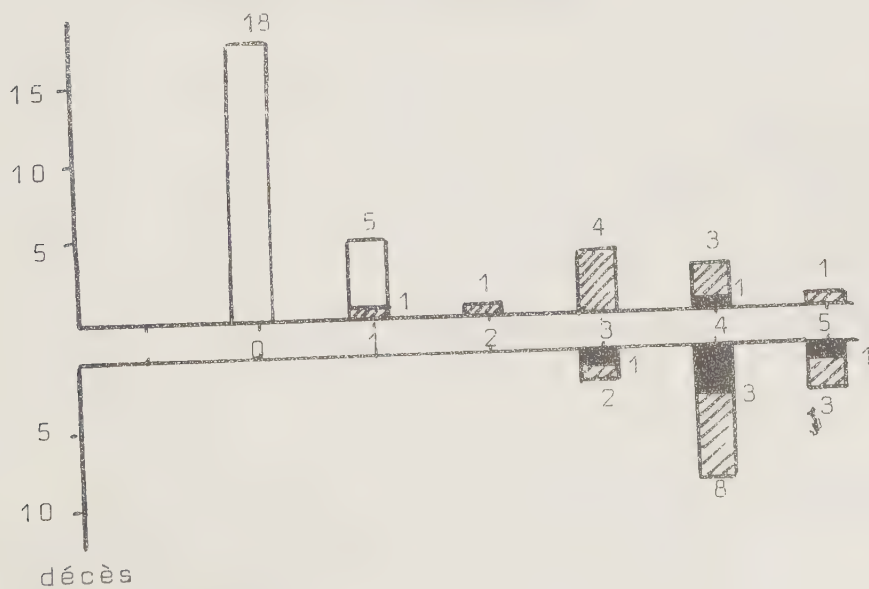
.../...



1) STIEHM et DAMROSCH (4 critères)



2) NIKLASSON (6 critères)



3) CRITERES PERSONNELS

CRITERES DE GRAVITE A L'ADMISSION

En associant les 23 cas témoins aux 6 collapsus secondaires (après la 2ème heure), on obtient les résultats suivants :

Score	Nbre de cas	MF	%
0	20	0	0
1	3	0	0
2	5	5	100%
3	1	1	100%

STIEHM

(Sur 4 critères)

Score	Nbre de cas	MF	%
0	19	0	0
1	4	0	0
2	1	1	100%
3	4	4	100%
4	1	1	100%

Personnel

(Sur 5 critères)

L'existence d'au moins 2 critères (STIEHM) sur 4, ou d'au moins 2 critères (personnel) sur 5 est synonyme de Méningococcie Fulminante et une telle forme doit être

- 1) dénudée de toute urgence
- 2) surveillée de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure
- 3) traitée préventivement
- 4) transférée dès que possible en réanimation

E.- PRONOSTIC EN FONCTION DU TRAITEMENT

I. RECUPERATION DU COLLAPSUS

- Neuf collapsus d'emblée-sur dix-huit-ont guéri ; un seul a survécu sur les 9 collapsus secondaires
- Cette constatation paraît surprenante, mais devient beaucoup plus claire lorsque l'on analyse l'évolution finale en fonction de la vitesse de récupération du collapsus, c'est-à-dire en fonction des soins d'urgence administrés pour rétablir une hémodynamique correcte :

- 1) La vitesse de récupération du collapsus conditionne l'évolution finale :

.../...

- Sur 12 collapsus récupérés en moins de 3H on retrouve 9 des 10 survivants
- Chez 3 collapsus récupérés le décès est survenu :
 - à H₁₉ (Obs 26) en raison d'un remplissage excessif supérieur à 1 masse sanguine en 6 heures
 - tardivement le 3^e et le 9^e jour chez les deux autres : l'un (Obs 4) décédant également de surcharge avec anurie, l'autre de surcharge moindre avec accidents hémorragiques secondaires par héparinothérapie trop intense (Obs 15), puis coma dépassé.
- 1 seule survie avec séquelles parmi les 17 autres enfants dont le collapsus n'a pu être jugulé ou trop tardivement.

Quels sont les facteurs qui influent sur cette rapidité de récupération ?

2) La vitesse de récupération est directement liée au remplissage vasculaire joint à l'Hydrocortisone

- les doses de solutés macro-moléculaires seront seules considérées ici, qu'il s'agisse de sang, de plasma, d'albumine ou de dextran...
- nous ne tiendrons compte que du remplissage en 12 heures, l'appréciation des doses exactes reçues en 3 heures étant très difficile.
- notre expérience nous a montré qu'une dose minimum de 40 ml/kg est indispensable dans la majorité des cas soit une demie masse sanguine au cours des douze premières heures, jointe à des doses importantes d'Hydrocortisone (sous forme d'Hémisuccinate intra-veineux)

.../...

Trois groupes se dégagent selon la dose reçue

a) Plus de 40 ml/kg de macro-molécules

15 cas : 8 survies (53%)

- Parmi ces huit survies, on note sept guérisons complètes d'enfants dont le collapsus a été jugulé en moins de 3 heures. Quatre d'entre eux ont reçu également plus de 40 mg/kg d'Hydrocortisone (Obs 7, 11, 18, 21) et les trois autres entre 20 et 40 mg/kg/12H (Obs 6, 9, 19)
Le huitième survivant n'a pu être récupéré qu'au delà de la troisième heure et n'a survécu qu'au prix de très lourdes séquelles neurologique (obs 5)
- Parmi les sept décès, 4 étaient en collapsus irréversible qui n'a pu être levé malgré une surcharge massive tant en macro-molécules (80 ml/kg) qu'en Hydrocortisone (plus de 100 mg/kg). L'heure du décès n'a pu qu'être repoussée au delà de la 24è heure dans trois cas sur quatre (Obs 1, 10, 25, 27). Les 3 autres enfants ont bien été récupérés avant la 3è heure, mais ils ont été nettement surchargés de 1/2 à 1 masse sanguine en 6 heures avec des doses également importantes d'Hydrocortisone. Cette surcharge a été à l'origine d'oedèmes considérables avec anurie (Obs 4), OAP (Obs 26), accidents hémorragiques liés à l'héparine (Obs 15) et le décès est survenu après plusieurs jours d'évolution pour deux d'entre eux.

Donc le remplissage ne peut rien contre le collapsus irréversible, quelque soit la dose de macro-molécules et d'Hydrocortisone. A l'inverse, les risques de surcharge ne sont pas négligeables puisque 3 décès peuvent lui être imputés (1/2 à 1 masse sanguine en 6 heures) alors que la récupération était satisfaisante.

.../...

Il est dangereux de poursuivre inconsidérablement le remplissage après récupération d'une PA correcte

b) De 20 à 40 ml/kg de macro-molécules (en 12H)

5 cas : 2 survies (40%)

- Parmi les 2 survies, un cas âgé de 7 ans a reçu une dose équivalente d'Hydrocortisone, l'autre âgé de 18 mois a été récupéré en 1/4 d'heure, le collapsus étant survenu en fin de dénudation. Il a reçu plus de 40 mg/kg d'Hydrocortisone.
- Parmi les 3 décès (qui ont tous reçu plus de 40 mg/kg d'Hydrocortisone) deux étaient en collapsus irréversible et sont morts moins de 8 heures après le collapsus, le troisième n'a pu être récupéré qu'au delà de la 3^e heure et est décédé le 5^e jour en coma dépassé (Obs 12).

c) Moins de 20 ml/kg de macro-molécules
(et moins de 20 mg/kg d'Hydrocortisone)

7 cas = Aucune survie

- Au total, au cours des 12 premières heures du traitement, il est nécessaire de passer ou moins 40 ml/kg de solutés macro-moléculaires, sans dépasser 1 masse sanguine (80 ml/kg) et 40 mg/kg d'Hydrocortisone car :

- . Aucun enfant n'a survécu avec des doses faibles de macro-molécules et d'hydrocortisone
- . Le remplissage semble plus important que les très fortes doses d'Hydrocortisone puisque 80% des

.../...

survivants se retrouvent dans le premier groupe pour des doses d'Hydrocortisone variant de 20 à 180 mg/kg/12H !

- . La surcharge est toujours dangereuse et peut compromettre l'évolution d'un collapsus bien récupéré, d'autant qu'il s'y surajoute, comme nous l'avons vu, une rétention hydro-sodée probablement liée aux fortes doses de corticoïdes.

3) Autres éléments du traitement des douze premières heures

- Correction de l'acidose

c'est un point important du traitement des premières heures qui ne doit pas être négligé. L'apport de Bicarbonate semi-molaire est précieux mais il a surtout son utilité secondairement.

- Antibiothérapie

elle va de soi, reposant sur l'Ampicilline nécessaire et suffisante. Comme nous l'avons vu, on peut discuter son rôle dans la survenue d'un certain nombre de collapsus secondaires.

- Digitaliques

rarement utilisés au cours des toutes premières heures, ils semblent pourtant très utiles car la tachycardie constante s'oppose à l'utilisation de l'Isoprotérénol dans un certain nombre de cas.

- "Cocktail lytique"

indiqué en présence d'une hyperthermie menaçante, il ne paraît pas dénué de dangers car susceptible d'être à l'origine d'une rechute du collapsus.

- Amines-pressives

deux malades ont reçu du métaraminol dès le début du traitement et sont décédés.

.../...

la majorité de ceux qui ont reçu de l'Isoprotérénol sont également décédés, mais nous verrons que ce sympathicomimétique trouve son indication au cours des heures suivantes, après le remplissage initial.

II. EVOLUTION ET HEPARINE

1) Posologie

23 enfants sur 27 ont reçu de l'Héparine dont 22 entre la 1ère et la 12è heure. La posologie a été de 2 à 10 mg/kg/24H avec une moyenne de 4 mg/kg/24H. Les injections ont été faites en continu ou discontinu toutes les 4 ou 6 heures.

2) Surveillance et Incidents

Comme nous l'avons vu, il est impossible de surveiller correctement une héparinothérapie discontinuée car les temps de Howell n'ont plus aucune signification.

La posologie s'est souvent révélée très difficile à adapter, probablement en raison des troubles hémodynamiques et de la rétention hydro-sodée et les six accidents hémorragiques secondaires, essentiellement digestifs, que nous avons rappelé lors de l'analyse de nos cas, ont eu pour origine une surcharge héparinique avec des temps de Howell trop allongés.

Dans quatre cas d'hémorragies digestives, l'Héparine a été arrêtée et dans l'observation 15 la rechute du collapsus peut être imputable à cet accident secondaire. Dans l'observation 24, le traitement a pu être repris après douze heures d'interruption.

3) Durée du traitement

Parmi les survivants, mis à part l'Obs 11 déjà citée (hémorragie digestive, arrêt de l'Héparine le 2è jour), la durée du traitement a varié de 2 à 10 jours avec une moyenne de 6 jours, ce qui correspond d'ailleurs à la date de normalisation des troubles de la crase sanguine comme nous allons le voir.

4) Influence de l'Héparine sur le pronostic final

- Précocité de mise en route : contrairement à l'expérimentation animale où l'Héparine prévient le phénomène de Shwartzmann, celle-ci n'a pas eu d'effet bénéfique - dans notre expérience - puisque les 3 enfants qui ont reçu de l'Héparine avant la survenue du collapsus (Obs 1, 14, 27) sont décédés et que leur collapsus était irrécupérable malgré remplissage et hydrocortisone.

Dans 17 cas elle a été prescrite dans les 6 heures qui ont suivi l'installation du collapsus et la survie a été de 36%, correspondant au pourcentage global de notre série.

Dans 3 cas elle a été donnée au delà de la 6^e heure de collapsus et la survie a été de 66%.

Enfin 2 enfants sont décédés trop rapidement pour pouvoir être traités à temps (Obs 8 et 16) et 2 autres ont guéri sans héparine.

- Pourcentage de survie.

Si certains auteurs ont signalé une amélioration spectaculaire sous Héparine, l'efficacité de ce traitement ne semble pas aussi évidente et s'avère de toutes façons difficile à apprécier objectivement en raison de l'intrication des autres paramètres du traitement, entre autres : macro-molécules et corticoïdes.

Nous avons comparé la mortalité de tous les cas de la littérature avec et sans Héparine et retrouvons la même différence dans notre série.

	AVEC HEPARINE			SANS HEPARINE (1959)		
	Nbre	Décès	%	Nbre	Décès	%
Littérature	57	33	59%	67	32	47,5%
Cas Personnels	23	15	65%	4	2	50%
TOTAL	80	48	60%	71	34	48%

Sans aller jusqu'à dire que l'Héparine aggrave le pronostic, on peut en retenir que :

- l'Héparine ne semble pas prévenir le collapsus
- l'Héparine n'est pas un facteur déterminant du pronostic final. Seule compte la vitesse de récupération du collapsus sous la dépendance exclusive du remplissage vasculaire associé aux corticoïdes quand le choc n'est pas irréversible d'emblée.
- Les risques d'hémorragies secondaires ne sont pas négligeables et justifient une surveillance très stricte de l'efficacité thérapeutique.

MANIOS (74), dans un article très récent, a comparé 2 séries avec et sans Héparine et aboutit aux mêmes conclusions : 12 M.F. sur 25 ont reçu de l'Héparine et il 'ny a aucune différence significative entre les 2 groupes. L'évolution fatale est liée à l'inefficacité thérapeutique."L'Héparine est probablement justifiée par le bénéfice que l'on peut tirer de sa prévention sur les conséquences facheuses d'une CIVD chez ceux qui peuvent survivre, mais elle ne modifie en rien le pronostic final" conclut-il.

5) Héparine et troubles de l'hémostase

Si l'Héparine n'influence pas l'évolution finale, peut-être accélère-t-elle le retour à la normale des facteurs de l'hémostase ?

- Héparine et CIVD

Un enfant sur deux (12 cas) avait une coagulopathie à l'admission (dont 5 CIVD certaines). Tous ont reçu de l'Héparine pour une mortalité finale de 75%.

L'existence d'une CIVD semble donc un facteur de gravité puisque 40% des enfants sans CIVD sont décédés sur un nombre de cas identique (dont 2 survies sans Héparine)

.../...

Si l'existence d'une CIVD est un facteur d'irréversibilité, comme le dit HARDAWAY (46), l'Héparine, dont elle représente théoriquement la meilleure indication, ne paraît pas être le traitement miracle dans le cadre des méningococcies fulminantes tout au moins.

- Facteurs de l'Hémostase et Héparine

Il est assez étonnant de constater que dans le groupe des survivants (10 cas), l'évolution est très stéréotypée qu'il existe ou non une coagulopathie initiale et que l'enfant ait reçu ou non de l'Héparine. Il en est de même dans l'évolution des décès tardifs.

a) évolution chez les survivants

Comme le montre le tableau 24, la coagulopathie initiale n'influence en rien l'évolution de la crase sanguine.

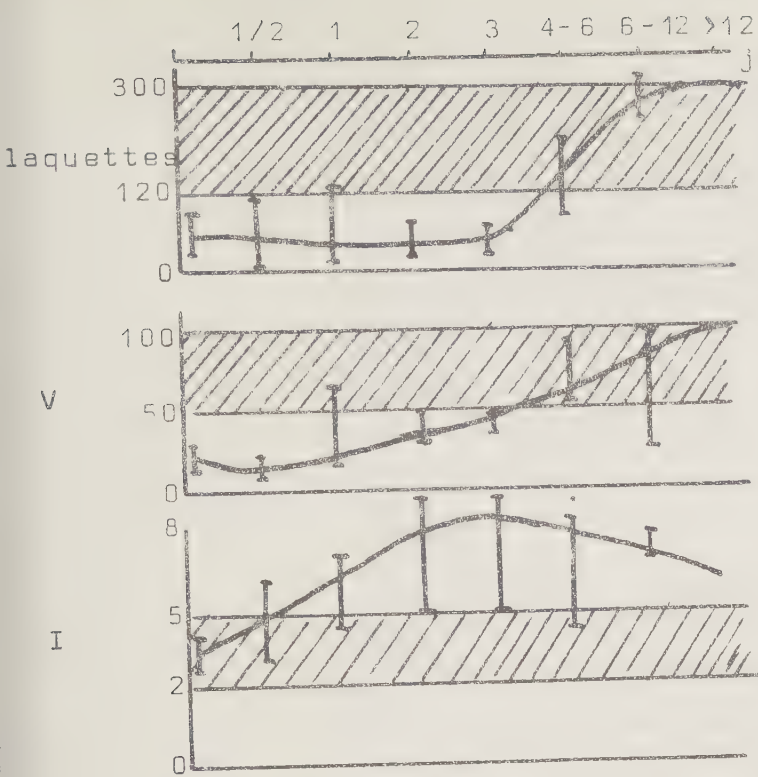
- Plaquettes : une thrombopénie sévère est constante à la 24^e heure et persiste plusieurs jours pour disparaître en moyenne le 4^e-8^e jour. Aucune thrombopénie n'a été notée au delà du 12^e jour.

- Facteur V : il dépasse 50% en moyenne le 3^e jour, pour atteindre 100% après le 4^e-6^e jour.

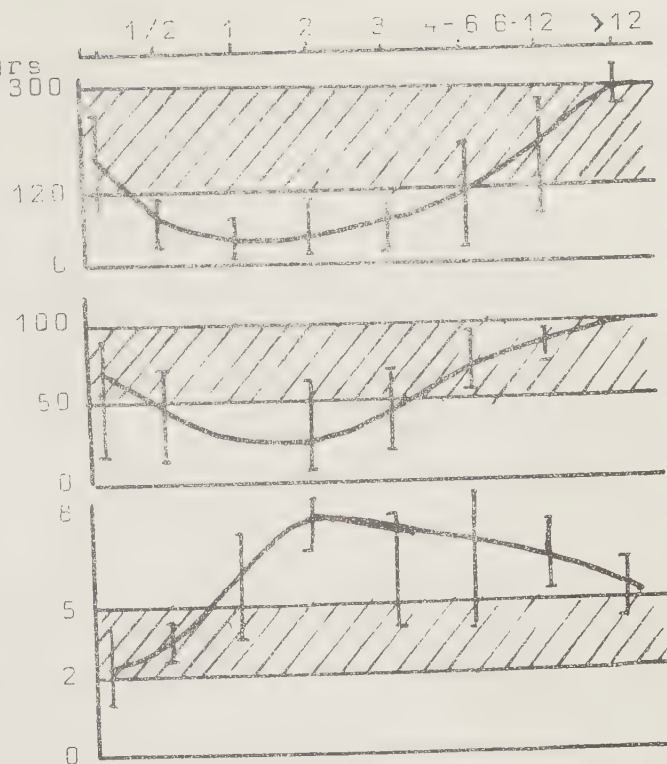
- Fibrinogène : sa montée secondaire ne dépend pas du taux initial. Il est maximum au 2^e-4^e jour, pouvant dépasser 10 g/l, pour ne se normaliser que très lentement, en plus de 15 jours.

- Produits de dégradation de la fibrine (PDF). Leur présence dans le sérum ne concorde pas toujours avec une thrombopénie initiale (Obs 6, 18, 22) ; ils sont le témoin probable d'une fibrinolyse secondaire mais ne suffisent pas à affirmer une coagulopathie. Leur taux est maximum de la 12^e à la 48^e heure, pouvant atteindre 512 gamma/ml (Normale < 40 gamma/ml).

Au total l'Héparine n'accélère pas le retour à la normale des troubles de la crase sanguine qui sont

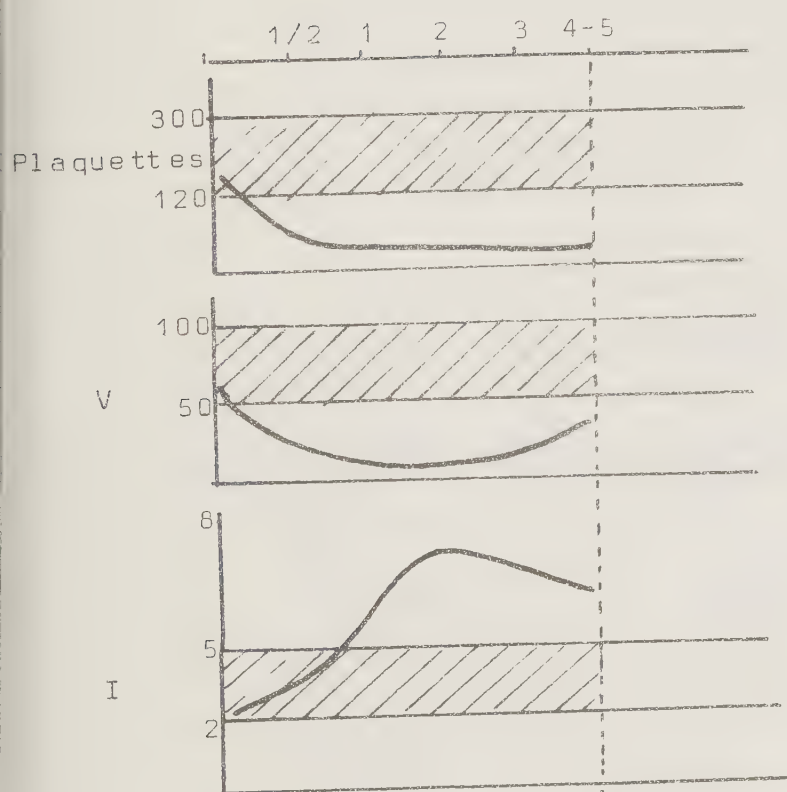


CIVD (7 cas)

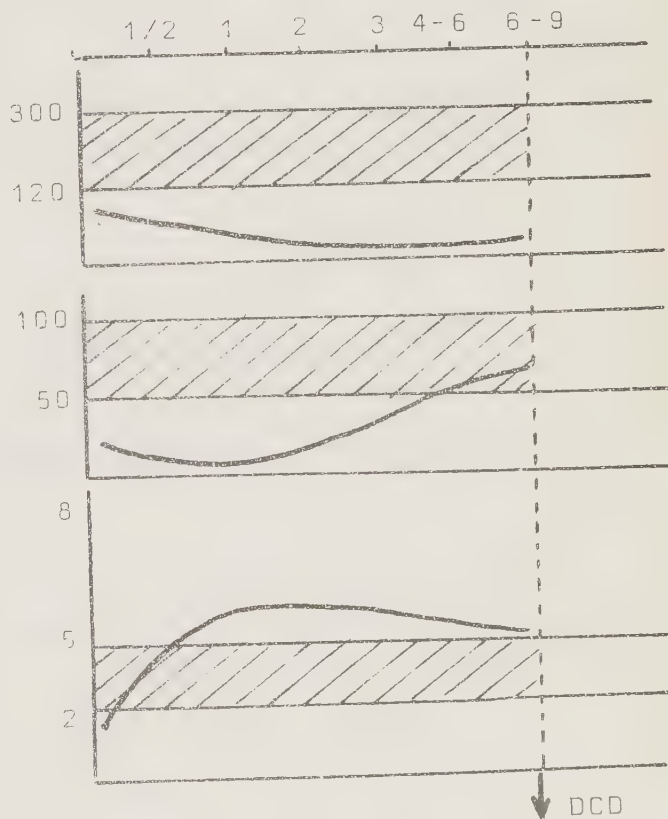


Pas de CIVD (3 cas)

Tableau 24 : EVOLUTION DE L'HEMOSTASE CHEZ LES SURVIVANTS



Pas de CIVD (Obs. 23)



CIVD (Obs. 15)

Tableau 25 : EVOLUTION DE L'HEMOSTASE DANS DEUX DECES TARDIF

quasi-constants au cours de l'évolution, indépendants de l'existence d'une CIVD initiale.

ABILDGAARD (1) a rapporté un cas de MF chez une fille de 2 ans 1/2. Sous Héparine les facteurs de la coagulation se sont normalisés en 24 heures, permettant l'arrêt de l'Héparine. Quand on analyse ce cas, on s'aperçoit que le V ne s'est normalisé que le 4^e jour et surtout que la thrombopénie a persisté jusqu'au 6^e jour, rejoignant ainsi les constatations de notre série.

Une thrombopénie avec chute du facteur V et hyperfibrinémie s'observe constamment chez les survivants jusqu'au 4^e-6^e jour.

En l'absence de CIVD et d'Héparinothérapie l'évolution des troubles de la crase sanguine est identique (Obs 9 et 21).

b) Evolution au cours des décès tardifs

Le tableau 25 compare cette évolution chez deux enfants décédés au 5^e et au 9^e jour, l'un avec CIVD initiale (Obs 15), l'autre sans CIVD (Obs 23). Tous deux ont reçu 4 mg/kg/24H d'Héparine jusqu'au décès.

- l'évolution du fibrinogène et du facteur V est comparable à celle des survivants
- la thrombopénie a persisté jusqu'au décès

III. PROBLEMES THERAPEUTIQUES SECONDAIRES

1) Surcharge

Les problèmes de surcharge ont dominé l'évolution secondaire comme nous l'avons déjà analysé.

Le traitement de cette surcharge est toujours délicat dans les formes sévères et dans les remplissages massifs.

.../...

- il importe avant tout de la PREVENIR
 - a) par un remplissage initial "mesuré" comme nous l'avons vu (40-80 ml/kg au cours des 12 premières heures) et secondairement par une restriction des liquides (<50 ml/kg/24H)
 - b) par la mise précoce sous spiro lactone qui paraît d'autant plus justifié que le remplissage et les doses de corticoïdes ont été importantes.
- son TRAITEMENT est toujours délicat, souvent inefficace lorsque la surcharge est massive. Les accidents aggravent considérablement des conditions hémodynamiques encore précaires ; ils imposent parfois des gestes désespérés chez ces enfants dont l'état est dramatique.
 - a) l'OAP observé cinq fois dont deux précocement, a souvent bien réagi sinon à l'association Digitalique-Diurétique, du moins à la mise sous ventilation assistée avec frein expiratoire qui a eu un effet spectaculaire dans 3 cas (Obs 7, 26, 27)
 - b) une dialyse péritonéale a été tentée une fois dans un cas d'anurie avec inflation liquidienne (Obs 4) mais elle n'a pas eu l'effet escompté, peut être parce que trop tardive. Dans une autre observation, elle n'a pu être effectuée à temps (Obs 26)
 - c) un grand débridement chirurgical a été nécessaire dans un cas d'hématome compressif des deux membres inférieurs (Obs 4). On a observé une discrète recoloration des pieds, mais malgré une dialyse, l'évolution a été fatale.
 - d) trois enfants ont été mis sous Spirolactone au 2è-3è jour d'évolution, en raison d'un hyperaldostéronisme indiscutable. L'un est décédé en coma dépassé (Obs 22), les deux autres ont survécu (Obs 6, 24).

.../...

2) Troubles Hémodynamiques secondaires

Très fréquents dans les premiers jours d'évolution, ils sont à craindre :

- s'il s'agit d'une forme sévère
- si l'enfant est très jeune
- si le collapsus a été mal récupéré
- si la surcharge a été importante

Ils justifient le transfert en Réanimation de tout collapsus récupéré, car seule une surveillance constante, dont le pivot est la prise de pression veineuse centrale, permet de les traiter précocément.

Dans la majorité des cas, les conditions hémodynamiques restent très précaires jusqu'au 4^e-5^e jour d'évolution qui constitue le tournant de la maladie. Les collapsus secondaires objectivés en premier par une chute de la PV, doivent être jugulés rapidement, mais la surcharge initiale constitue souvent un obstacle et rend dangereux un nouveau remplissage. Il semble que le sang soit alors plus mal supporté que le plasma (OAP). Dans un certain nombre de cas, la PA était basse avec PV élevée (parfois jusqu'à 20 cm d'eau) interdisant tout apport de macro-molécules, alors que le collapsus périphérique était manifeste (cyanose, temps de recoloration allongé).

- a) l'ISOPROTERENOL (Isuprel) constitue le traitement de choix de cette deuxième période, une fois le remplissage vasculaire achevé. Utilisé en perfusion intra-veineuse continue il a souvent permis de passer ce cap difficile, associé à un apport restreint de sang ou de plasma éventuellement jusqu'au 3^e jour. L'existence d'une tachycardie peut entraver son utilisation, c'est pourquoi il faut mettre très précocément ces enfants sous Digitaliques intra-veineux (74, 103). Le Métaraminol n'a pas eu d'effet heureux en début de traitement, mais on peut discuter à ce stade de son utilisation.

Un contrôle de l'équilibre acido-basique est indispensable car une acidose peut expliquer l'inefficacité de l'Isoprotérénol et l'apport de Bicarbonate semi-molaire sera alors très bénéfique.

- b) L'Hydrocortisone a été poursuivi en règle générale à doses dégressives jusqu'au 4è-5è jour et constitue également un apport précieux.

3) Troubles Hydro-Electrolytiques

Comme le soulignent tous les auteurs, l'apport liquidien doit être réduit secondairement au strict minimum.

- Glucosé isotonique 40 à 50 ml/kg/24 H
- Sodium : 0,5 à 1 mEq/kg/24 H
- Potassium : 1 à 2 mEq/kg/24 H

L'acidose doit être corrigée comme nous l'avons vu, de même que l'hypocalcémie très fréquente au cours des premières heures (en intraveineuse continu lent en raison des digitaliques).

4- Troubles de l'Hémostase

Un certain nombre de traitements ont été proposés dans la littérature :

- l'Héparine en cas de CIVD évidente paraît justifiée mais comme nous l'avons vu, elle ne modifie pas le pronostic final et n'est pas sans risques (hémorragies secondaires).

- L'injection de facteurs plasmatiques est abandonnée car leur activité est très minime et de courte durée.

- Les antifibrinolytiques (69) ne sont pas sans danger (60) et n'ont pas été essayés dans notre expérience. La fibrinolyse secondaire, dans la mesure où elle peut dissoudre les micro-thromboses, n'est d'ailleurs pas sans utilité.

- L'Exsanguino-transfusion sur ACD et sous Héparine constitue, semble-t-il, l'arme la plus raisonnable (60, 108), mais n'est pas toujours réalisable en urgence.

Elle a été tentée deux fois sans succès dans notre série, mais tardivement (Obs 1 et 26).

GROSS (44) a rapporté 5 exsanguino-transfusions sur sang citraté et sans Héparine avec succès. Mais il s'agissait de CIVD bien différentes (maladie des membranes hyalines, incompatibilité ABO et septicémie à Streptocoque).

5) Troubles neurologiques

- Le coma, qu'il soit précoce ou non, a nécessité une intubation trachéale avec ventilation assistée chez 5 survivants. La durée de l'assistance a été variable d'un cas à l'autre. 10 jours dans l'observation 6, guéri sans séquelles, 11 jours dans l'observation 5 qui a gardé une encéphalopathie post-anoxique.

- Les convulsions doivent être traitées par les anti-convulsivants habituels (phénobarbital, diazépam, hydrate de chloral...) mais ont souvent été subintrantes et rebelles dans notre expérience, 3 enfants guérissant sans séquelles (Obs 6, 7, 9).

- Enfin l'agitation a nécessité une fois de la morphine.

6) Nécroses et Gangrènes cutanées

Elles représentent la meilleure indication de l'Héparine à condition qu'elle soit donnée précocément et à dose efficace, car une surcharge risque d'avoir un effet inverse en favorisant la survenue d'hématomes plus ou moins compressifs (Obs. 1, 4, 12).

.../...

- WADDELL (113) et KUZEMKO (Brit. Med. J. 1970) ont rapporté chacun un cas de guérison de purpura fulminans gangréneux, traité par l'oxygène hyperbare. Le processus d'ischémie a été stoppé avec reprise d'une perfusion tissulaire correcte et la guérison a été obtenue en un mois. Le cas de WADDELL était celui d'un enfant de 19 mois qui fut traité sous deux atmosphères à raison de 8 séances de cinq heures.
- Dans la génèse de ces accidents gangréneux, la surcharge (Obs 5) et la compression accidentelle pendant le transfert (Obs 6) ont joué un rôle déterminant. L'évolution est variable :
 - 1 - cicatrisation complète (Obs 6)
 - 2 - chute d'escarres à la 3^è semaine et nécessité de greffes (LITTLE (72), GRIFFIN (42), CONINCK (21)).
 - 3 - amputation plus ou moins étendue (Obs 5).

En conclusion, le pronostic final dépend uniquement de la vitesse de récupération du collapsus sous la dépendance des solutés macro-moléculaires et de l'Hydrocortisone.

Tout l'effort doit porter :

1) sur l'appréciation des critères de gravité avant la survenue du collapsus, l'existence de 2 critères étant synonyme de collapsus imminent ;

2) sur la reconnaissance immédiate d'un état de choc à l'admission avant l'hypotension franche ;

3) sur la qualité et la précocité des soins d'urgence.

Récupérer vite sans surcharger, l'enfant doit être le souci constant de ces premières heures de traitement : il est INUTILE de poursuivre le remplissage vasculaire quand la PA est

.../...

redevvenue correcte et stable, car l'inflation pose secondairement des problèmes parfois insurmontables et est à l'origine de plusieurs décès secondaires. La digitalisation précoce et les spirolactones paraissent fort utiles. L'Isoprotérénol constitue le traitement de choix des troubles hémodynamiques secondaires. L'utilisation de l'Héparine reste très discutée et dans notre expérience elle ne modifie ni le pronostic final, ni les troubles de la crase sanguine. La fréquence des accidents hémorragiques secondaires qui lui sont imputables justifie une surveillance très stricte de son efficacité et pour certains son arrêt dès la 24-48^e heure. A distance, les séquelles neurologiques sont rares et uniquement liées à l'anoxie cérébrale. Quant aux problèmes cutanés, si certains ont décrit une évolution heureuse sous oxygène hyperbare (difficilement applicable en raison des exigences d'une surveillance intensive) ils peuvent laisser des séquelles trophiques posant de difficiles problèmes chirurgicaux.

-:-:-:-:-

CHAPITRE V

- PHYSIO-PATHOLOGIE -

A.- CHOC ENDOTOXINIQUE

Au début de ce travail, nous avons rappelé que l'explication physiopathologique du syndrome de Waterhouse-Friderichsen par une insuffisance surrénale aiguë secondaire à l'hémorragie bilatérale des surrénales était totalement fausse.

A la suite des travaux de MAY (79) il est bien établi maintenant que l'évolution foudroyante de certaines méningococcies est le reflet d'un CHOC INFECTIEUX. Le choc endotoxinique expérimental permet de comprendre presque tous les symptômes observés en clinique humaine.

1.- Le choc endotoxinique expérimental

Le chien est l'animal de choix et c'est chez lui que la plupart des expérimentations ont été réalisées : l'injection intra-veineuse d'endotoxine de n'importequelle bactérie Gram négatif, va déterminer un certain nombre de troubles :

- 1 - modifications vaso-motrices pouvant aller jusqu'à la défaillance circulatoire complète
- 2 - hyperthermie parfois suivie d'hypothermie au stade terminal
- 3 - leucopénie initiale faisant place à une hyperleucocytose secondaire
- 4 - hyperglycémie avec déplétion glycogénique du foie pouvant conduire à l'hypoglycémie
- 5 - acidose lactique
- 6 - hémorragies et nécroses cutanées et viscérales.

L'analogie avec le tableau clinique observé chez l'homme est grande, notamment au cours des méningococcies fulminantes.

.../...

2.- Physiopathologie du choc endotoxinique

Bien que les données expérimentales ne puissent être intégralement transposées à l'homme, ne serait-ce qu'en raison des divergences d'une espèce animale à l'autre, la connaissance physiopathologique du choc humain a grandement bénéficié de l'expérimentation. Nous en évoquerons les éléments principaux qui sont à la base du schéma thérapeutique.

- le point de départ du choc endotoxinique comme de tout syndrome de choc, est une brusque libération de catécholamines qui inondent l'organisme. A l'action propre de l'endotoxine (55) se surajoute les conséquences circulatoires et métaboliques de cette hypersécrétion : le choc endotoxinique est un choc normo-volémique avec chute du débit cardiaque par diminution du retour veineux au coeur droit, en raison d'un stockage d'une partie de la masse sanguine au niveau des territoires mésentérico-hépatiques.

Cette mauvaise répartition du volume sanguin est secondaire à un trouble de la circulation capillaire lié à l'excès de catécholamines. Il se produit une vasoconstriction des sphincters pré-capillaires et le courant sanguin court-circuité dans les shunts artério-veineux entraîne à ce niveau hypoxie et acidose. (voir schéma tiré de l'article de POISVERT (96). Ce premier stade est réversible car il n'y a pas de souffrance cellulaire encore importante et la réduction du retour veineux est encore minime.

- Dans un 2^e stade, les mastocytes et les plaquettes agglutinées libèrent deux substances vaso-actives : l'Histamine et la Sérotonine, qui vont aggraver les troubles de la micro-circulation, car elles entraînent une vaso-constriction du segment veinulaire post-capillaire. Ce "verrou" veineux post-capillaire marque l'entrée dans le stade irréversible - LILLEHEI (70).

.../...

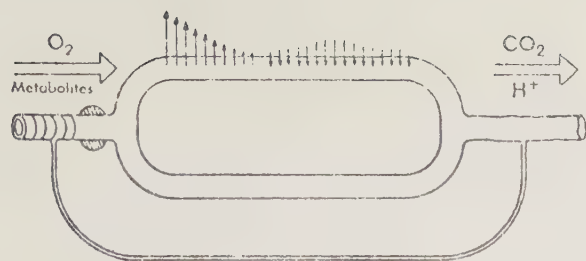


FIG. 1

Circulation capillaire normale.

Les petites flèches noires indiquent le sens des échanges entre le capillaire et le liquide interstitiel. (Il n'y a pratiquement pas de circulation dans le shunt artério-veineux).

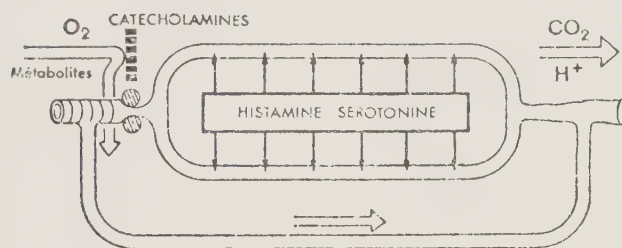


FIG. 2

Circulation capillaire dans une des premières phases du choc.

La circulation est en partie déviée par le shunt artério-veineux ; d'autre part, par suite du taux élevé des catécholamines il y a éclatement des mastocytes donc libération d'histamine et de sérotonine dans le liquide interstitiel.

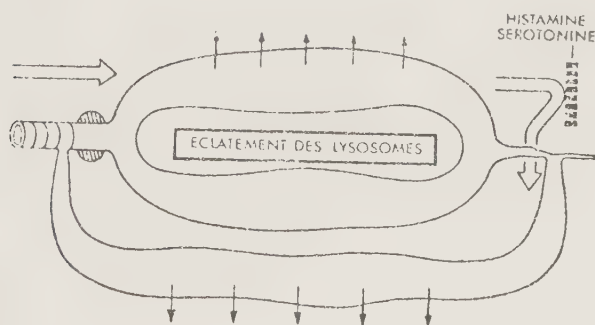


FIG. 3

Circulation capillaire dans une des dernières phases du choc.

Relâchement du sphincter pré-capillaire, vasoconstriction des segments post-capillaires, circulation à contre-courant dans les shunts et extravasation sanguine ; d'autre part, par suite de l'hypoxie et de l'acidose, éclatement des sacs lysosomiaux à l'intérieur des cellules.

- Dernier stade : l'ouverture secondaire du sphincter pré-capillaire augmente encore le "piégeage" d'une partie de la masse sanguine. En effet l'efficacité des catécholamines diminue en milieu acide et leur action vaso-constrictrice sur le sphincter artériolaire diminue au fur et à mesure que l'acidose se majore : le sang fait alors irruption dans le lit capillaire mais ne peut en sortir du fait de la fermeture du sphincter post-capillaire.

La chute de la pression artérielle amène une nouvelle élévation de la sécrétion des catécholamines qui va entraîner la vaso-constriction d'autres territoires ainsi qu'une augmentation des résistances circulatoires alors que l'efficacité du myocarde en hypoxie est déjà réduite. L'aggravation de l'état circulatoire se poursuit, finissant par retentir sur la circulation cérébrale jusqu'à alors protégée.

AU niveau des territoires les plus touchés (c'est-à-dire les premiers atteints) et donc les plus hypoxiques et les plus acido-basiques, un certain nombre de phénomènes vont encore majorer la souffrance cellulaire.

1 - la réduction de la vitesse circulatoire favorise l'agrégation plaquettaire ; les lipides cellulaires libérés par action directe de l'endotoxine activent les systèmes thrombo-plastiques entraînant la coagulation du sang au niveau des plaquettes agglutinées.

2 - pour finir, la rupture des sacs lysosomiaux libère les enzymes qui vont tout dégrader sur leur passage. Les premières cellules atteintes sont celles des parois vasculaires expliquant l'extravasation plasmatique et les hémorragies intra-parenchymateuses.

.../...

3.- Modifications obtenues par certaines drogues

- Corticoïdes

- De nombreux travaux ont montré que le taux de cortisolémie était nettement augmenté au cours du choc (MELBY (84), GIRARD(40)). Ces dosages ont été effectués chez deux de nos malades après arrêt des corticoïdes et les taux se sont révélés également supérieurs à la normale. Les surrénales sont capables de réagir aussi bien qu'une surrénale normale à une stimulation par l'ACTH.

- L'étude des malades en état de choc et l'expérimentation animale ont souligné que les besoins en cortisol exogène dépassent de loin les capacités maximales de production endogène. Le cortisol doit donc être utilisé à doses PHARMACOLOGIQUES et non comme thérapeutique substitutive.

- Le mécanisme d'action de l'Hydrocortisone n'est pas encore totalement élucidé, mais admet plusieurs effets indiscutables :

- 1) Action cardio-vasculaire : agissant comme vaso-dilatateur adrénolytique, elle diminue l'intensité du spasme vasculaire abaissant ainsi les résistances périphériques (à doses pharmacologiques). Le retour veineux, le débit cardiaque et le flux sanguin périphérique sont accrus.
- 2) Protection cellulaire : l'Hydrocortisone protège les cellules contre les effets de l'endotoxine en stabilisant les membranes de diverses cellules :
 - membranes lysosomiales avant tout, où elle agit in vitro, mais aussi in vivo.
 - membranes des mitochondries
 - membranes des cellules hépatiques où elle s'oppose à la libération des transaminases

..../...

- membrane des hématies dont elle prévient la lyse en solution hypotonique.

- membrane capillaire enfin (MOTSAY 88), l'Hydrocortisone préviendrait l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par l'endotoxine.

3) LEFER (67) pense qu'au cours du choc serait libéré un facteur déprimant le myocarde (MDF) qui a pu être isolé dans le plasma. Seul le cortisol à dose massive a pu prévenir l'apparition de ce MDF durant le choc coïncidant avec une augmentation notable de la survie.

- Application cliniques : de nombreux travaux, dont les plus importants sont ceux de CHRISTY (20), LILLEHE (70) et MOTSAY (88) ont souligné l'effet favorable de l'Hydrocortisone au cours du choc endotoxinique, associé aux solutés macro-moléculaires notamment au Dextran. Certains auteurs ont pu penser qu'ils étaient inefficaces ou aggravaient le pronostic, mais les échecs semblent dus à l'utilisation de doses trop faibles. A condition d'être utilisés à dose pharmacologique et précocément, ils ont un rôle favorable indiscutable.

- Vaso-dilatateurs vrais alpha-bloquants

(Dibenzylamine, Phentolamine, Chlorpromazine).

Ils ont aussi un effet favorable, mais leur emploi s'avère délicat en raison d'effets cardio-vasculaires complexes

- Isoprotérénol

Puissant et quasi exclusif stimulant des bêta-récepteurs adrénergiques, il agit comme un vaso-dilatateur périphérique avec abaissement des résistances systémiques y compris dans le lit rénal et mésentérique. Il entraîne de plus un effet inotrope et chronotrope positif qui accroît le débit cardiaque et est souvent suffisant pour rétablir une pression systolique abaissée (24, 18, 55, 74, 103, 105).

Son emploi nécessite, comme nous l'avons vu, un remplissage vasculaire préalable, de même qu'un ralentissement du rythme cardiaque par une digitalisation précoce car ses risques sont une tachycardie excessive et l'apparition de troubles du rythme.

- Amines Pressives (Noradrénaline, Métaraminol)

En expérimentation animale, elles peuvent avoir une action bénéfique jointes à l'Hydrocortisone (VICK). En fait on insiste actuellement sur le caractère illogique de leur emploi dans une situation pathologique dont on sait qu'elle est caractérisée par une accentuation des effets sympathomimétiques, par une élévation du taux des catécholamines circulantes, des résistances périphériques et par la chute du flux sanguin rénal. Le surcroît de travail imposé au coeur par l'augmentation des résistances qui s'oppose à l'action inotrope positive de la drogue, et l'augmentation de la consommation d'oxygène qu'elle entraîne, sont autant de critiques supplémentaires qui font que leur emploi dans la thérapeutique du choc tend à être abandonné en dehors d'indications très particulières.

Au total :

La brusque libération d'une quantité importante d'endotoxine permet donc d'expliquer la majorité des symptômes des méningococcies fulminantes. Le traitement antibiotique, en détruisant les germes, peut probablement déclencher ou majorer cette décharge d'endotoxine. Cette survenue d'un état de choc après l'institution du traitement antibiotique a déjà été signalée dans les méningococcies par d'autres auteurs. WOLF (119) en a observé plusieurs cas à la suite d'une injection de pénicilline + sulfamides. Cette éventualité n'est certainement pas un argument pour diminuer l'intensité du traitement antibiotique initial mais invite à surveiller de très près l'état cardio-vasculaire de ces malades dans les heures qui suivent la mise en route de la thérapeutique.

Ce choc endotoxinique ne permet pas de résumer totalement la pathogénie du choc infectieux. En effet, l'endotoxine des bactéries Gram négatif (méningocoque, entérobactéries, H. influenzae) n'est pas la seule substance bactérienne capable de déterminer un état de choc. Les bactéries Gram positif (pneumocoque, streptocoque, staphylocoque...) peuvent réaliser un tableau hémodynamique tout à fait superposable chez l'animal et être responsables chez l'homme d'un syndrome de Waterhouse-Fridericksen. Il est probable que l'on doive accuser pour ces germes, soit les exotoxines, soit les lipopolysaccharides pariétaux.

B.- TROUBLES DE L'HEMOSTASE

A la suite de nombreux travaux, dont les principaux sont ceux de MCKAY (81, 82), HARDAWAY (46, 47) et LASCH (64), les troubles de la crase sanguine au cours du choc, notamment dans les méningococcies fulminantes, sont mis sur le compte d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) responsable d'une coagulopathie de consommation. Le mécanisme, la fréquence, les rapports de causalité avec l'état de choc et le traitement de cette coagulopathie restent encore très discutés.

1.- Etude expérimentale : Phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN généralisé.

- L'injection intraveineuse de deux faibles doses d'endotoxine à 24 heures d'intervalle, provoque chez le lapin, à la suite de la deuxième injection, la mort par choc irréversible, l'autopsie révèle des hémorragies diffuses et une lésion caractéristique : la nécrose corticale des reins.

.../...

Deux points doivent être soulignés :

- 1) le phénomène de Shwartzman n'est pas obtenu constamment, mais c'est avec l'endotoxine méningococcique (17) que le pourcentage de succès est le plus élevé, et c'est le lapin qui, de tous les animaux de laboratoire, est le plus réceptif.
- 2) le siège des lésions de nécrose hémorragique est variable d'une espèce à l'autre : le rein chez le lapin, le rein et la surrénale chez d'autres animaux.

- Mécanisme de la nécrose hémorragique : on invoque actuellement une coagulation intravasculaire qui induit une thrombose avec des lésions hémorragiques secondaires.

- 1) Lors de la première injection "préparante" d'endotoxine, on observe une discrète activation du système de coagulation avec chute légère du nombre des plaquettes, mais jamais de diminution franche du fibrinogène plasmatique. Au cours de cette première phase d'hypercoagulabilité, les différents facteurs activés sont captés par le système réticulo endothélial.
- 2) Lorsque l'on réinjecte, 24 heures plus tard, la seconde dose "déclenchante", le SRE est saturé et les facteurs de la coagulation saturés ne sont plus séquestrés. On observe alors au cours de cette seconde phase :
 - une chute brutale du fibrinogène
 - un effondrement du V, du VIII et des plaquettes
 - un état de choc avec ralentissement circulatoire et microthromboses intracapillaires diffuses.

.../...

- Modifications du phénomène

- 1) L'animal meurt dès la première injection d'endotoxine (potentialisation)
 - si le SRE est bloqué au préalable par l'encre de chine, le bleu de Trypan, le Thorotrast.
 - si l'animal est sous cortisone préalable THOMAS et GOOD (102) ont provoqué un phénomène de Schwartzman généralisé dès la première injection chez des lapins, mais CORRIGAN (22) n'a jamais pu reproduire cette expérience, même avec des doses d'Hydrocortisone 10 fois supérieures.
- 2) On peut protéger l'animal contre les effets de la deuxième injection (prévention)
 - par administration préalable d'Héparine ou de Streptokinase
 - par granulopénie préalable (à l'aide de moutarde azotée)
 - par stimulation progressive du SRE à l'aide de doses quotidiennes d'endotoxine.

2.- Application aux méningococcies fulminantes

- Physiopathologie

La survenue d'une coagulation intravasculaire diffuse implique les conditions favorisantes suivantes :

- 1) Le ralentissement microcirculatoire secondaire à la chute du débit systémique, à la VC artériolaire et à l'ouverture simultanée de tous les capillaires et de shunts artério-veineux, favorise la constitution de microthromboses.
- 2) L'acidose locale, notamment lactique, favorise l'hypercoagulabilité, favorisant ainsi la constitution des microthromboses.

.../...

3) L'anoxie libère des thromboplastines pariétales, des substances vaso-motrices et des protéases.

4) L'endotoxine libère le facteur III plaquettaire et le facteur contact qui activent les autres facteurs de la coagulation.

Comme le souligne HARDAWAY, c'est la conjonction de plusieurs facteurs, ralentissement circulatoire et conditions d'hypercoagulabilité qui favorise la survenue d'une CIVD.

- Microthromboses à l'autopsie

La constatation de microthrombose devrait constituer la preuve irréfutable d'une CIVD.

1) La découverte de thrombifibrineux a été signalée par plusieurs auteurs dont FERGUSON (31), FOX (36), MARGARETTEN (75). Les caillots de fibrine sont retrouvés dans de nombreux tissus : foie, reins, peau, cerveau, surrénales. Pour MARGARETTEN, l'hémorragie des surrénales serait secondaire à un infarctus plus ou moins étendu du tissu glandulaire et non à une lésion vasculaire primitive. Il est possible que la nécrose hémorragique des surrénales doive sa grande fréquence au taux élevé de cortisol plasmatique à ce niveau, reproduisant au maximum les conditions expérimentales d'un phénomène de Shwartzman localisé.

Pour BODDAERT (13) on retrouve souvent des microthrombi artériels, artériolaires ou capillaires de type fibrineux essentiellement ou plaquettaires ; ils sont de petite taille, libres dans la lumière en regard d'une paroi intacte et ils sont récents et non organisés.

Comme chez le lapin, la thrombose des capillaires glomérulaires pourrait aller jusqu'à une nécrose corticale rénale. MARGARETTEN a retrouvé à l'examen de neuf

.../...

malades sur 42 (décédés de méningite bactérienne) des thrombi-glomérulaires et intertubulaires avec une nécrose corticale bilatérale dans 3 cas. Or les 3 malades étaient les seuls à avoir reçu des corticoïdes avant le choc. FOX a retrouvé des thrombi glomérulaires à l'examen de 11 cas sur 13, décédés de syndrome de Waterhouse-Friderichsen, McGEHEE (80) également.

2) A l'inverse, d'autres auteurs dont AMSTUTZ (5, 6) auquel nous nous sommes beaucoup référés, insistent sur la rareté des microthromboses à l'autopsie des méningococcies où d'autres lésions prennent volontiers le pas sur les microthromboses (stase circulatoire et hémorragies interstitielles diffuses).

Mais la discrétion des microthromboses ne constitue pas une objection insurmontable dans la mesure où l'on sait qu'au cours de certains protocoles expérimentaux incontestables comme des perfusions de thromboplastine chez le chien (JOSSO (60), les microthromboses disparaissent avec une extrême rapidité, dès la 30^e minute, avant même la fin de la perfusion. Une fibrinolyse secondaire, dont témoigne l'hyperfibrinogénémie et l'apparition des produits de dégradation de la fibrine, expliquerait la redissolution rapide de ces microthromboses (ALLEN (4)).

- Anomalies de l'hémostase dans les méningococcémies

1) En dehors de tout état de choc des anomalies de la coagulation peuvent s'observer : CORRIGAN, McGEHEE ont signalé une baisse possible du taux des plaquettes (jusqu'à 75.000), un allongement du temps de Quick et surtout une baisse du VII qui peut persister plusieurs jours. Dans la littérature, on ne signale pas de stigmates de CIVD chez ces malades dont l'état cardiovasculaire est apparemment normal.

.../...

Or nous avons vu, en reprenant l'étude de 23 méningococcies sans collapsus, que

- a) Deux enfants dont le purpura était ecchymotique ou gangréneux et qui n'ont pas fait de collapsus, avaient des stigmates de coagulopathie :

Plaquettes < 120.000

Facteur V < 50%

- b) la moyenne du taux des facteurs VII + X est effectivement abaissée dans la majorité de ces formes sans collapsus et se situe aux alentours de 50% sans que ce fait ait reçu une explication valable à notre connaissance. Il est certain que la baisse du facteur VII ne peut dans ces cas être mise sur le compte d'une CIVD.

Une CIVD est donc possible en dehors de tout collapsus au cours des méningococcémies et ne constitue pas obligatoirement un facteur aggravant.

2) Au cours des M. fulminantes

Dans notre série de 24 malades explorés : 50% avaient un profil biologique identique aux formes précédentes : plaquettes normales ou légèrement abaissées, temps de Quick allongé et chute du facteur VII + X, mais fibrinogène et facteur V étaient subnormaux. L'autre moitié avait des stigmates de CIVD et nous avons vu que la mortalité y était supérieure (75%), favorisant peut-être dans certains cas l'irréversibilité du choc.

Un temps de thrombine allongé et des produits de dégradation de la fibrine (plus de 40 gamma/ml) témoignent de l'activité fibrinolytique du sérum. Le nombre d'observation de ce type ne cesse d'augmenter dans la littérature (1, 2, 5, 17, 18, 52, 80, 104...) et HJORT (64) donne même les M. Fulminantes comme un exemple type de phénomène de Schwartzman.

.../...

Les tableaux biologiques sont souvent discordants : un temps de thrombine allongé (80) ou des PDF (obs 6) traduisent en principe une fibrinolyse secondaire à une CIVD, alors que plaquettes, fibrinogène et V sont normaux. Quels sont les critères biologiques de CIVD ?

- après injection d'endotoxine, le I et le V s'élèvent avec une grande fréquence et l'on peut admettre que dans les 2 cas rapportés, les chiffres subnormaux de ces facteurs traduisaient une coagulopathie de consommation à condition de retrouver des PDF dans le sérum.
- la consommation de ces facteurs peut être très brève si la coagulopathie est sévère mais transitoire.
- enfin, il est possible que la coagulopathie ne soit pas disséminée mais localisée aux territoires les plus touchés par l'état de choc.

A l'heure actuelle aucune de ces explications n'est pleinement satisfaisante et il est illusoire de vouloir faire intervenir à tout prix une coagulopathie de consommation pour expliquer les perturbations de la crase sanguine dans les états septicémiques et dans le choc infectieux en particulier.

3.- Application thérapeutique

- HEPARINE

HARDAWAY (46, 47) soutient depuis plusieurs années que la défaillance multiviscérale observée au cours du choc irréversible est due aux lésions cellulaires définitives, constituées à la faveur d'un épisode de coagulation intra-vasculaire. Cette hypothèse séduisante n'a pu être démontré actuellement par aucune notion expérimentales indiscutable.

.../...

A priori l'utilisation de l'Héparine paraît logique si l'on retient cette explication physio-pathologique et il est généralement admis que l'héparinothérapie, loin de majorer la tendance hémorragique, favorise plutôt la remontée des facteurs de l'hémostase, mais cette notion appelle quelques réserves :

- 1) l'amélioration des tests de l'hémostase est rapide, même en l'absence de traitement héparinique, dès lors que l'état circulatoire s'améliore.
- 2) dans certains cas, on observe une dissociation entre la remontée des facteurs de l'hémostase sous Héparine alors que cliniquement le syndrome hémorragique s'accroît, obligeant même à interrompre le traitement.

Depuis la première guérison rapportée par LITTLE en 1959 (72), nous avons recensé plus de 80 cas traités par l'Héparine : les résultats thérapeutiques sont difficilement interprétables :

- 1) l'Héparine est toujours associée aux solutés macromoléculaires et à l'Hydrocortisone.
- 2) si des améliorations spectaculaires ont été rapportées et imputées à l'héparinothérapie, tel le cas d'ABILDGAARD (1), les échecs, comme dans l'étude de notre série, sont très fréquents. Il est certain que ce traitement n'a pas transformé le pronostic immédiat qui reste dominé par la vitesse de récupération du collapsus sous la dépendance du remplissage vasculaire. Nous avons même constaté que le pourcentage de survie depuis 1959 est supérieur sans héparine!
- 3) Qu'il existe ou non une coagulopathie certaine, l'évolution des troubles de l'hémostase ne paraît pas influencée par l'héparine ; la crase se normalise vers le 3^e-4^e jours, alors que la thrombopénie persiste pendant au moins une semaine, quel que soit le traitement initial.

.../...

- 4) La précocité d'administration de l'héparine ne paraît pas non plus un facteur déterminant puisque nos 3 cas qui ont été mis sous Héparine avant le collapsus sont décédés et qu'à l'inverse le seul malade de NAJJAR (90) qui a survécu, est justement celui qui a reçu le plus tardivement la thérapeutique anticoagulante.
- 5) Le fait que la CIVD paraisse un facteur aggravant, constitue en définitive un argument pour le maintien de cette thérapeutique, à condition que le diagnostic biologique soit sûr ou que les lésions cutanées soient très intenses, en sachant les risques d'hémorragie secondaire que fait courrir l'Héparine.

- ANTI-FIBRINOLYTIQUES

Leur utilisation proposée par certains (64, 69, 81, 46) ne paraît pas logique si l'on admet que le processus de fibrinolyse endogène est salutaire. En présence d'une activité fibrinolytique circulante avec afibrinogénémie totale ou lyse rapide du caillot de fibrine, l'utilisation de l'inhibiteur de KUNITZ mieux que l'acide epsilon -amino-caproïque peut se discuter (2), mais nous n'en avons pas l'expérience dans nos cas.

- FIBRINOLYTIQUES

Ils transforment le plasminogène en plasmine et ont également été proposé (2, 64, 81), lors de la phase initiale de formation du caillot pour en accélérer la redissolution. Par voie intra-veineuse, ils ont une action immédiate, mais ils font courrir le risque majeur de complications hémorragiques. On peut utiliser la Streptokinase ou l'Urokinase. Au cours des M. Fulminantes, ils n'ont été qu'exceptionnellement tentés et dans notre série, la Streptase a été employée peu avant le décès dans l'observation 26. Elle a été utilisée avec succès chez l'homme (CROWELL, SMITH - 1964) mais au cours du choc cardiogénique après infarctus du myocarde.

.../...

- EXSANGUINO-TRANSFUSION SUR ACD

Sous Héparine (108) elle paraît raisonnable mais, comme nous l'avons dit, rarement réalisable en urgence chez un enfant choqué.

EN CONCLUSION

Le débat sur l'efficacité de l'Héparine dans le traitement des troubles de l'hémostase des méningococcies fulminantes, reste ouvert. Nous aurions tendance à penser avec AMSTUTZ que la CIVD, comme le souligne McKAY, ne joue pas un rôle majeur dans l'évolution du choc endotoxinique. On ne peut donc attendre de l'Héparine qu'elle prévienne ou atténue le choc, son efficacité étant loin d'être démontrée. Pour SOULIER, les produits de dégradation de la fibrine auraient même une activité antithrombique suffisante pour que l'on se passe d'Héparine ! Sans aller jusqu'à proner une telle abstention, du moins faut-il en poser soigneusement les indications face aux inconvénients que nous avons signalés.

-:-:-:-:-

CHAPITRE VI

- TRAITEMENT -

Le traitement du choc est actuellement bien codifié depuis quelques années et ne souffre AUCUN RETARD. Il faut agir vite et bien, car de la vitesse de récupération du collapsus dépend le pronostic immédiat.

La qualité et la rapidité des soins initiaux sont certes capitales mais elles sont loin de résoudre tous les problèmes et l'évolution secondaire d'un certain nombre de méningococcies fulminantes reste encore très déroutante comme en témoignent ces enfants bien traités initialement qui décèdent au 2-3^e jour d'évolution. Beaucoup de problèmes restent donc en suspens. Ils feront l'objet de notre deuxième partie et conduiront à proposer diverses thérapeutiques qui nous semblent logiques actuellement mais seront peut-être réfutées à l'avenir

1/ Reconnaître un ETAT de CHOC est d'emblée un impératif majeur devant tout purpura fébrile, sans attendre la chute de pression artérielle qui est plus tardive et témoigne déjà d'un collapsus évolué. Nous rappelons rapidement les différents éléments :

- a - CYANOSE très discrète au début, signe le plus constant qui doit être bien distingué du purpura. Elle atteint les extrémités : pieds, genoux, mains, ongles, nez et oreilles.
- b - Temps de recoloration allongé (à la pression cutanée), supérieur à 3 secondes.
- c - Tachycardie à 160-180 par minute avec pouls irrégulier et faible.
- d - Pâleur et refroidissement des extrémités.
- e - Oligo-anurie et hypotension artérielle à un stade plus évolué.

.../...

2/ Apprécier les ELEMENTS DE GRAVITE de toute méningo-coccémie, avant la survenue du collapsus, est le deuxième impératif, dès l'arrivée de l'enfant.

Les critères de gravité sont ceux de STIEHM-DAMROSCH auxquels nous avons ajouté la thrombopénie :

1. Purpura extensif en moins de 12 heures.
2. Absence de réaction méningée (moins de 20 éléments/mm³)
3. Absence de leucocytose (moins de 10.000 leucocytes/mm³)
4. Vitesse de récupération normale (moins de 10 à la première heure)
5. Thrombopénie (moins de 120.000 plaquettes).

Le 6è critère est l'existence d'un état de choc qui impose à lui seul le diagnostic en présence d'un purpura fébrile.

L'existence de 2 de ces cinq premiers critères doit faire redouter l'imminence d'un collapsus imposant de toute urgence les gestes suivants :

- Dénudation et surveillance de la pression veineuse centrale,
- Surveillance de quart d'heure en quart d'heure des constantes hémodynamiques, de l'état cutané et de la conscience,
- Bilan biologique en urgence comprenant notamment hémostase et groupe sanguin,
- Plasma, sang et Hydrocortisone prêts à l'emploi,
- Perfusion de Glucosé avec électrolytes,
- Ampicilline 30 mg/kg en intraveineux direct,
- Transfert en Réanimation dès que possible

.../...

L'expérience malheureuse d'un de nos cas (Obs 14) semble en effet démontrer qu'en l'absence de tout signe de choc

- 1 - il est inutile de commencer macro-molécules et hydrocortisone
- 2 - l'Héparine ne permet pas de prévenir le choc
- 3 - seule compte la surveillance des constantes hémodynamiques surtout de la pression veineuse centrale dont la baisse peut précéder de plusieurs heures l'hypotension brutale.

Une telle "expectative armée" est la seule capable d'améliorer le pronostic immédiat de ces formes à collapsus retardé qui constituent à priori les cas les plus favorables, mais ont en pratique une mortalité de 90% dans notre série.

Le schéma suivant reprend l'attitude à adopter devant toute méningococcémie d'allure sévère, dès l'admission de l'enfant.

.../...

1. Prélèvements d'urgence

- . PL, Hémoculture (Prélèvement cutané)
- . NFS, Plaquettes, Hématocrite
- . Groupe, Rhésus
- . VS
- . Crase sanguine
- . Ionogramme sanguin
- . Glycémie, Calcémie
- . pH, RA ou Astrup

2. Critères de gravité

- . Purpura extensif
- . Absence de réaction méningée
- . Absence de leucocytose
- . Vitesse de sédimentation basse
- . Thrombopénie

2 critères ou plus = M. Fulminante probable = Collapsus imminent

3. Expectative "armée" (sous Perfusion + Ampicilline)

- . Bonne voie d'abord (dénudation ++)
- . Surveillance de 1/4 d'h. en 1/4 d'h. (PA, PV)
- . Plasma, Sang, Hydrocortisone... prêts à l'emploi
- . Schéma des lésions cutanées

== TRANSFERT en Réanimation dès que possible

Conduite à tenir avant collapsus

.../...

A.- TRAITEMENT DES PREMIERES HEURES

- Son URGENCE ne se discute pas
- C'est A L'HOPITAL D'ORIGINE qu'il doit être effectué
car il n'est pas question de transférer un enfant
dont le choc n'a pas été jugulé (+++)
- Ce traitement , actuellement bien codifié, comporte
3 Volets :
 - 1 - LUTTE CONTRE LE CHOC
 - 2 - ANTIBIOTHERAPIE
 - 3 - HEPARINOTHERAPIE (qui fait encore
l'objet de discussions.)

1. LUTTE CONTRE LE CHOC

- Principes Généraux

Le but du traitement est de restaurer la perfusion tissulaire le plus précocément possible, le débit cardiaque s'avérant incapable de satisfaire aux besoins requis (ce qui mène à l'hypoxie tissulaire et à l'acidose lactique).

Le traitement du choc méningococcique associe

- Solutés macro-moléculaires (sang, plasma, albumine, dextran...)
- Hydrocortisone à hautes doses

- Modalités d'appréciation

1) | | |----------------| | SANG et PLASMA | |----------------|

. La transfusion de sang est le meilleur moyen de corriger le volume sanguin circulant mais le plasma sera administré en premier avant de connaître le groupe de l'enfant.

. Les quantités nécessaires sont souvent très importantes mais LES RISQUES DE SURCHARGE doivent être constamment présents à l'esprit.

Un remplissage vasculaire rapide mais non excessif (++) est indispensable. Une demi masse sanguine (40 ml/kg) est un minimum au cours des douze premières heures, mais cette dose ne devra pas être dépassée pendant les six premières heures du traitement :

- en 6 H : 20 à 40 ml/kg
- en 12 H : 40 à 60 ml/kg

. La tolérance individuelle est en fait extrêmement variable d'un cas à un autre et la quantité de liquide à perfuser dépendra d'un certain nombre de paramètres :

- Pression artérielle en Pouls
- Diurèse horaire
- Etat des extrémités
- Tolérance cardio-pulmonaire (++)

. Le remplissage sera interrompu dès qu'une PA stable aura été obtenue avec une bonne hémodynamique périphérique.

2) HYDROCORTISONE (Hémisuccinate)

. Des doses massives (pharmacologiques) sont nécessaires et bénéfiques comme il ressort de tous les travaux et de l'expérience.

. Une posologie de 20 mg/kg en intraveineux direct toutes les 4 heures semble nécessaire tant que l'hémodynamique reste instable. Certains ont proposé des doses moindres mais horaires ou bi-horaires ; quoiqu'il en soit il ne faut pas donner des quantités trop faibles qui seraient illusoirs et feraient courir le risque de laisser s'installer insidieusement un état d'irréversibilité.

3) OXYGENOTHERAPIE

Elle est un complément indispensable pour lutter contre l'hypoxie.

- soit par sonde nasale
- soit intubation endotrachéale et ventilation assistée si la fonction ventilatoire est défaillante ou devant des troubles neurologiques importants.

En pratique, solutés macro-moléculaires et hydrocortisone suffisent à rétablir rapidement l'état circulatoire, mais ils peuvent être inefficaces dans certaines formes sévères, amenant à envisager une action directe sur la périphérie comme nous le reverrons (Isoprotérénol).

2. ANTIBIOTHERAPIE

- Elle devra être massive et bactéricide, l'éventualité hypothétique d'une lyse bactérienne n'autorisant pas des doses faibles.

- On utilise :

- . soit 1' AMPICILLINE : 200-300 mg/kg/24 H
en 8 injections

intraveineuses directes

- . soit l'association Ampicilline-Kanamycine ou Ampicilline-Gentamycine chez le nourrisson, en attendant confirmation bactériologique.

L'excellente diffusion de l'Ampicilline dans le LCR (LE BOUAR 65) rend inutile tout traitement intra-rachidien d'autant que le pronostic n'est pas lié à la méningite comme nous l'avons vu. Le traitement sera poursuivi 15 à 20 jours.

.../...

3. HEPARINOTHERAPIE

- Son utilisation est très discutée, mais la majorité des auteurs s'accorde à traiter par l'Héparine les malades dont les stigmates biologiques de CIVD sont évidents ainsi que ceux dont le purpura est nécrotique ou gangréneux. Tout le problème réside dans le dépistage rapide de la coagulopathie, car si on admet son action bénéfique elle doit être administrée précocément avant l'installation des lésions irréversibles, donc avant le résultat complet du bilan de l'hémostase.
- Un laboratoire bien équipé doit pouvoir donner en moins d'1 heure les renseignements suffisants :
 1. Temps de coagulation au lit du malade, bon élément d'orientation car il permet d'apprécier l'existence, l'importance et la stabilité du caillot de fibrine.
 2. Numération des Plaquettes
 3. Taux du Fibrinogène (I) par tests semi-quantitatifs grossiers mais rapides :
 - Fi-Test (Labo Hyland) basé sur l'agglutination d'anticorps antifibrinogènes fixés sur les particules de latex. L'absence d'agglutination traduit un taux de fibrinogène inférieur à 1 g°/oo.
 - Méthode de Searcy de précipitation par la chaleur : un tube capillaire rempli de plasma sur une hauteur de 60 mm est scellé et immergé à 56-60°C pendant trois minutes. Après centrifugation la hauteur du précipité comparée à une abaque donne le taux de fibrinogène.

4. Explorations globales de la coagulation

- Temps de Thrombine : allongé, il traduit un faible taux de fibrinogène ou la présence de PDF, conséquence d'une fibrinolyse secondaire
- Temps de recalcification plasmatique : raccourci il traduit l'existence d'une activité thrombo-plastique circulante.
- Temps de Quick : moins intéressant que le dosage des facteurs plasmatiques puisque les facteurs VII + X sont constamment abaissés dans les méningococcies.
- Produits de dégradation de la fibrine (PDF) : ils traduisent une fibrinolyse secondaire qui signe souvent la coagulopathie. Leur présence dans le plasma à un taux supérieur à 40 gamma/ml est anormale. On en suivra l'évolution au cours des crases successives.

Ainsi le diagnostic peut-il être fait rapidement : une thrombopénie inférieure à 120.000 avec fibrinopénie (Fi-Test négatif, temps de thrombine allongé) est le témoin d'une coagulopathie que viendront confirmer secondairement la chute du facteur V (inférieur à 50%) et l'apparition de PDF sériques (fibrinolyse secondaire). Mais les résultats ne sont pas toujours aussi schématiques car l'interprétation des tests "rapides" est parfois délicate et il faudra attendre les résultats de la coagulation complète afin de trancher.

- la posologie habituelle est de
 - . 1 mg/kg intra veineux direct d'EMBLEE
 - . 0,5 mg/kg en IV continu toutes les 4 heures secondairement, pour une dose journalière de 4 mg/kg sous stricte surveillance du temps de Howell.

- En l'absence de coagulopathie, un traitement héparinique ne nous paraît pas justifié, car son efficacité n'est pas prouvée et ses risques ne sont pas négligeables en cas d'hypocoagulabilité excessive.

4. GESTES COMPLEMENTAIRES

1) Correction de l'Acidose

L'apport de Bicarbonate smi-molaire calculé selon le chiffre de "Base-déficit" (méthode d'ASTRUP) est un complément très utile dans certains cas après remplissage initial.

2) Anticonvulsivants

Phénobarbital et Diazépam devront être utilisés en cas de convulsions

3) Hyperthermie menaçante

Péthidine et Chlorpromazine à la dose de 0,5 à 1 mg/kg sont recommandés par certains, mais il faut savoir qu'ils peuvent favoriser une rechute du collapsus.

Dès que le choc est récupéré, il est indispensable de TRANSFERER RAPIDEMENT l'enfant en Réanimation, après accord téléphonique, par ambulance et équipe spécialisée si possible, car si ce traitement ne souffre aucun retard les problèmes secondaires ne sont pas réglés pour autant passé le premier cap et une surveillance de tous les instants est indispensable pendant plusieurs jours.

.../...

1. Bonne voie d'abord (dénudation +++)
2. Prélèvement sanguin
 - . Examens habituels
 - . Crase sanguine (2,7 ml pour 0,3 ml de citrate à 4%)
3. PLASMA puis SANG (dès obtention du groupe)
 - . 10 ml/kg rapidement
 - .

20 à 40 ml/kg en 6 heures

 (maximum)
 - Surveiller la tolérance cardio-pulmonaire +++
 - Arrêter dès que PA stable (> 6)
4. HYDROCORTISONE (Hémisuccinate)

20 mg/kg IV direct toutes les 4 heures
5. OXYGENE
 - . par sonde nasale
 - . ou ventilation assistée après intubation
6. AMPICILLINE

30 mg/kg IV direct toutes les 3 heures
7. HEPARINE (éventuellement)

1 mg/kg IV direct

puis 1/2 mg/kg/4h en perfusion continue
surveillance sur Temps de Howell
8. SURVEILLANCE chiffrée ++
 - Etat cardio-vasculaire (Pouls, TA, Extrémités,
Pression veineuse)
 - Diurèse
 - Conscience
 - Etat cutané (schéma)
 - Soins de nursing

Aucune attache

9. Gestes complémentaires

- . Correction de l'Acidose : Bicarbonate 1/2 molaire
- . Hyperthermie menaçante : Pethidine) 0,5 à
Chlorpromazine) 1 mg/kg
(mais risque de rechute du collapsus)
- . Anticonvulsivants : Phénobarbital
Diazépam ...

10. TRANSFERT en Réanimation

- . Après accord téléphonique (d'emblée)
- . Dès récupération du collapsus
- . Par ambulance et équipe spécialisée

Traitement du collapsus à l'Hôpital d'Origine (2)

.../...

B.- SURVEILLANCE EN REANIMATION

I — L'installation et les premiers gestes ne souffrent également aucun retard.

1. Installation

Sur matelas alternatif, en proscrivant tout attache-membre, garrot, élastoplaste... étant donné les risques d'escarres et d'ischémie des membres.

2. Intubation et ventilation assistée

Sauf exception ce sera un geste systématique d'emblée compte tenu des troubles de la conscience très fréquents et des complications imprévisibles susceptibles de survenir. En outre elle est utile car économise le travail ventilatoire et lutte contre l'hypoxie.

3. Pose d'un CATHETER le plus vite possible (si cela n'a pas été fait à l'Hôpital d'origine)

- on utilise de préférence la veine jugulaire externe, à défaut la veine céphalique ou la crosse de la saphène
- par ce cathéter, après avoir fait les premiers prélèvements*, par l'intermédiaire d'un robinet à 3 voies, on branche

a) la prise de pression veineuse centrale

b) un flacon de soluté macro-moléculaire
(sang, plasma ...)

4. Par une 2ème voie d'abord on branche à l'aide d'une tubulure en Y

- l'Héparine en perfusion continue (par pompe de préférence) renouvelée toutes les 4 heures : 0,5 mg/kg

.../...

* NFS, Plaquettes, Hématocrite, Hémostase, Groupe, Ionogramme sanguin, Glycémie, Calcémie, Gaz du sang, Hémoculture.

- du Glucosé à 10% avec électrolytes (adaptés en fonction des différents ionogrammes sanguins itératifs) à la dose de
20 à 40 ml/kg/24H au maximum

5. Par l'une de ces voies on injectera en discontinu
- l'Hydrocortisone 20 mg/kg toutes les 4 heures
 - l'Ampicilline 30 mg/kg toutes les 3 heures

Au terme de ces premiers gestes, après un rapide bilan clinique, une surveillance rigoureuse devra être mise en route après avoir

- posé une sonde vésicale à demeure (aseptiquement)
- noté l'importance des lésions cutanées (schéma ou photographie)

II — Il importe alors de faire le point de la situation

1. En combien de temps l'état de choc a-t-il été jugulé ?

- Si plus de 3 heures ont été nécessaires, qu'il s'agisse d'un stade irréversible, d'un retard ou d'une insuffisance thérapeutique, les chances de survie sont extrêmement faibles ou de lourdes séquelles neurologiques sont à craindre.

2. L'enfant a-t-il été surchargé ?

S'il a reçu plus d'une demi-masse sanguine au cours des six premières heures (40 ml/kg) il faudra redouter une intolérance cardio-pulmonaire et être extrêmement prudent lors des apports ultérieurs de macro-molécules car les accidents de surcharge assombrissent l'évolution secondaire.

.../...

3. L'Hémodynamique est-elle stable ?

- dans l'affirmative, éviter tout remplissage inutile, continuer l'hydrocortisone à dose dégressive jusqu'au 4^e-5^e jour sous stricte surveillance des constantes hémodynamiques notamment de la PV.
- si elle est médiocre il faut poursuivre le remplissage vasculaire, tant que la PA et la PV restent basses, sans dépasser 60 ml/kg, au cours des douze premières heures.

En cas d'échec toujours penser à corriger une acidose et envisager une action vaso-dilatatrice périphérique.

En effet, malgré un protocole initial bien conduit, on reste dérouté par l'évolution secondaire d'un certain nombre de cas et ceci nous amène à discuter plusieurs problèmes encore en suspens.

- 1) L'inflation liquidienne et les troubles hémodynamiques secondaires
- 2) Les troubles de l'hémostase et les accidents hémorragiques secondaires
- 3) Les troubles neurologiques
- 4) Les troubles cutanés.

.../...

C.- PROBLEMES EVOLUTIFS EN SUSPENS

1.- Inflation liquidienne et troubles hémodynamiques secondaires

Une atteinte de la MICROCIRCULATION constante au cours de la dernière phase du choc est probablement à l'origine des défaillances circulatoires secondaires. Les lésions sont diffuses mais quelques points d'impact vont conditionner le pronostic final :

- l'atteinte myocardique
- les troubles pulmonaires
- les troubles vasculaires périphériques

responsables d'une inflation liquidienne probablement aggravée par un hyperaldostérosisme quasi constant.

- l'atteinte myocardique que l'on retrouve dans près de 70% des examens anatomo-pathologiques est certainement un élément important de cette deuxième phase. Elle est liée à l'atteinte endotoxinique directe que vient encore aggraver la chute du flux coronarien jointe à l'acidose. Peut-on alors parler de choc cardiogénique ? Si on admet son existence, une action cardiotonique directe paraît justifiée et il est possible de l'obtenir par une digitalisation précoce.
- un trouble de diffusion alvéolo-capillaire lié à d'éventuelles microthromboses locales, à l'activité sympathomimétique et à l'acidose peuvent aussi favoriser une anomalie de distribution des volumes circulants. A partir d'un certain seuil le lit pulmonaire est débordé d'autant que la fonction ventriculaire gauche est défaillante. Ceci pourrait expliquer les accidents brutaux que l'on observe en cours d'évolution :

élévation subite de la pression veineuse à 20 cm d'eau ou plus, bradycardie, OAP avec poumons "noirs" radiologiques, cet accident pouvant même s'observer sans élévation de la PV.

- un trouble de diffusion capillaire périphérique est probablement à l'origine des anomalies de distribution des liquides perfusés conduisant
 - aux oedèmes parfois compressifs
 - à une mauvaise hémodynamique périphérique avec insuffisance du retour veineux.
- enfin un hyperaldostéronisme lié aux doses massives d'hydrocortisone aggrave la rétention liquidienne.

Ces divers points ont comme corollaire

- 1 - une prévention par un remplissage mesuré sous stricte surveillance de la tolérance cardio-pulmonaire
- 2 - l'utilisation précoce des Digitaliques, de l'Isoprotérénol et des Spirolactones qu'il nous semble actuellement logique d'essayer.

2.- Troubles de l'Hémostase et accidents hémorragiques secondaires

- Ces accidents hémorragiques, essentiellement gastriques, s'observent en règle au 2^e-4^e jour d'évolution. Quelle en est l'étiologie ? Dans la majorité des cas, ils surviennent sous Héparine et peuvent être liés à une hypocoagulabilité excessive par surcharge thérapeutique mais ceci n'est pas constant. Ils coïncident également avec la période de thrombopénie maxima, le taux des plaquettes ne revenant pas à la normale avant

le 7^e jour, alors que le V est normal vers le 4^e jour, qu'il y ait une coagulopathie intravasculaire certaine ou non.

Dans ces conditions, on est en droit de se demander

- 1) L'Héparine est-elle justifiée ? Oui si elle agit effectivement sur les microthromboses locales, mais le rétablissement des conditions hémodynamiques correctes est peut être suffisant à lui seul.
- 2) Quand l'instituer ? Si l'on admet son efficacité il faut l'administrer le plus tôt possible.
- 3) Quand l'interrompre ? Si elle est susceptible de déclencher des accidents hémorragiques secondaires, il paraît sage de l'arrêter dès la 24-48^e heure.

3.- Troubles neurologiques secondaires

Ils sont fréquents au cours de l'évolution sous forme de coma ou de convulsions subintrantes plus ou moins associées. Dans leur génèse on peut incriminer des troubles de diffusion locaux, un o d me cérébral par surcharge et rétention hydro-sodée. Lorsqu'il ne s'agit pas d'un coma dépassé la guérison sans séquelles est la règle mais les troubles de la conscience peuvent durer plus de 10 jours. Intubation et ventilation assistée, anticonvulsivants (Phénobarbital, Diazépam voire H minurine ou chloral) sont alors indispensables, joints à une surveillance régulière par électroencéphalogrammes successifs.

4.- Troubles cutanés

Sans revenir sur l'importance du nursing, plusieurs problèmes locaux peuvent se poser :

.../...

- nécroses cutanées et gangrènes

elles représentent la meilleure justification de l'héparine qui peut en limiter l'extension bien que certains aient signalé des évolutions heureuses sous oxygène hyperbare.

Dans la majorité des cas, les nécroses sont superficielles et guérissent sans séquelles après chute d'escarres à la 2^e-3^e semaine. Il est rare qu'elles nécessitent secondairement des greffes.

Les gangrènes peuvent être dues à une compression accidentelle et conduire à une amputation plus ou moins étendue mais elles sont heureusement l'exception.

- hématomes et oedèmes compressifs

Ils sont également rares, souvent liés aux troubles cellulaires majeurs du stade irréversible ou à une surcharge excessive. De grandes incisions chirurgicales pourront parfois permettre une bonne revascularisation évitant ainsi l'évolution vers une gangrène étendue.

D.- DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

1.- Troubles Hémodynamiques

Si l'on admet la possibilité de troubles hémodynamiques persistants par atteinte myocardique et trouble de diffusion capillaire tant au niveau pulmonaire que périphérique, il semble logique d'essayer d'agir à ces deux niveaux par une action cardiotonique et par une vaso-dilatation périphérique représentées par l'association Digitalique-Isoprotérénol :

.../...

- DIGITALIQUES

L'utilisation du Lanatoside C ou mieux de la Digoxine nous semble justifiée actuellement. Un effet cardiotonique rapide joint à une action bradycardisante ne peut qu'être bénéfique.

- . la Digoxine sera prescrite
 - précocément
 - à dose de 30 à 40 microgrammes/kg/24H
en intra-veineux discontinu
- . On surveillera sa tolérance

- ISOPROTERENOL

. Par son effet vasodilatateur périphérique et Inotrope positif, l'Isoprotérénol prend utilement le relai du remplissage vasculaire lorsque l'hémodynamique reste instable, malgré un remplissage à la limite de l'intolérance. Une pression veineuse élevée avec pression artérielle basse en représente la meilleure indication.

. On l'utilise à la dose de 200 microgrammes (1 ampoule) pour 20 à 30 ml de Glucosé isotonique, en perfusion continue par pompe.

. Débit et concentration sont fonction des effets observés :

- pression veineuse

- hémodynamique périphérique

- rythme cardiaque qui ne devra pas dépasser 160-180 et rester régulier ; ceci nécessite par conséquent une surveillance électrocardioscopique constante.

. En cas d'échec 1) il faudra toujours rechercher et corriger une ACIDOSE qui en diminue l'efficacité

2) on pourra essayer d'utiliser un vaso-presseur à priori illogique, type métaraminol qui a pu donner parfois d'heureux résultats.

. Sa durée est fonction de la dépendance myocardique et de sa tolérance. Il est parfois nécessaire de le maintenir 3 à 5 jours en perfusion continue.

ACCIDENTS de SURCHARGE

- Leur PREVENTION est indispensable

- 1) par un remplissage mesuré sous surveillance de la tolérance (pression veineuse +++)
- 2) par une restriction des liquides perfusés, non seulement solutés glucosés (20 à 40 ml/kg et par 24 H maximum) mais aussi macro-molécules qui peuvent être très mal supportés secondairement.
- 3) par la mise précoce sous SPIRONOLACTONES sous forme de Soludactone intra-veineux à la dose de 10 mg/kg/24 H. qui nous semble logique pour lutter contre l'hyperaldostéronisme constant.
- 4) par la diminution rapide des doses d'Hydrocortisone passé le cap critique.

- Leur traitement n'est bien souvent que purement symptomatique

- 1) en cas d'Anurie : dialyse ou épuration extra-rénale
- 2) en cas d'OAP :
 - diurétique Acide Etacrinique ++
Furosimide
 - saignée
 - mise sous frein expiratoire.

2.- Troubles de l'Hémostase

HEPARINE

Son efficacité n'est pas prouvée et son utilité réelle reste donc à discuter.

Elle ne sera donnée qu'en perfusion CONTINUE (++) et surveillée sur le temps de Howell au moins toutes les

12 heures : un Howell double de celui du témoin doit être obtenu et la posologie adaptée au résultat (en moyenne 4 mg/kg/24H).

Un traitement court paraît de toutes façons "sage" étant donné les difficultés d'établissement d'une dose efficace et les risques d'hémorragies secondaires.

On suivra deux fois par jour, puis tous les jours l'évolution des troubles de l'hémostase.

EXSANGUINO-TRANSFUSION sur ACD

Sans ou mieux sous Héparine, elle a été proposée en cas de troubles de l'hémostase intenses avec hémorragies précoces, mais elle est difficilement réalisable en urgence dans le cadre d'une telle maladie.

EN CONCLUSION

Tout doit être mis en oeuvre à l'hôpital d'origine pour diagnostiquer et récupérer vite un état de choc notamment dans les formes retardées qui représentent 30% des cas.

De la qualité et de la précocité des soins d'urgence, dépend essentiellement le pronostic immédiat. Encore faut-il ne pas surcharger l'enfant car les conséquences ultérieures en sont alors redoutables.

Une équipe spécialisée doit prendre le relai dès que possible car les problèmes évolutifs sont loin d'être réglés. Les troubles de la diffusion capillaire, l'atteinte myocardique, l'inflation liquidienne et les hémorragies secondaires sont encore à l'origine de nombreux décès tardifs difficilement

.../...

explicables. Il semble logique d'utiliser rapidement digitales et Isoprotérénol dans ces formes sévères et de lutter contre l'hyperaldostéronisme, mais ces thérapeutiques d'appoint ne semblent pas encore suffisantes pour sauver toutes les formes a priori réversibles.

-:-:-:-:-

CONCLUSIONS GENERALES

L'analyse de 27 cas de méningococcies fulminantes de 1968 à 1972 a permis de dégager les éléments de gravité qui conditionnent tout le pronostic de cette maladie encore redoutable : le jeune âge de l'enfant, la sévérité du tableau clinique et biologique, le retard diagnostique et thérapeutique, l'insuffisance des soins d'urgence sont autant d'éléments péjoratifs.

La fréquence des complications secondaires ressort également de cette analyse : les accidents dus à la surcharge et à l'hypocoagulabilité excessive, souvent liés à la thérapeutique, doivent être présents à l'esprit ; ils expliquent plusieurs évolutions défavorables et doivent avant tout être PREVENUS.

L'importante mortalité de notre série (63%) largement supérieure à certaines séries récentes, s'explique en partie par le recrutement très spécial de nos cas :

- 50% des enfants décédés étaient en collapsus irréversibles dès l'admission et le traitement n'a pu que retarder une échéance inéluctable.

- Ce stade est heureusement précédé d'une phase réversible ; c'est dire l'importance de ne pas méconnaître un état de choc au cours d'un purpura fébrile. On s'attachera tout spécialement à la recherche d'une CYANOSE, même discrète, qui implique immédiatement une réanimation d'urgence.

- Enfin, à un stade encore plus précoce, il est possible de prévoir la survenue de ce collapsus. Dans notre expérience, ces formes retardées ont été méconnues et insuffisamment traitées, puisque 10% seulement ont survécu. Il est donc indispensable d'apprécier les critères de gravité de toute méningococcémie.

.../...

L'analyse de 50 cas dont 23 formes sans collapsus confirme la valeur des critères de gravité de STIEHM et DAMROSCH que nous avons légèrement modifiés. Ils sont au nombre de 6 :

- 1) Purpura extensif en moins de 12 heures,
- 2) Absence de réaction méningée,
- 3) Absence de leucocytose,
- 4) Thrombopénie,
- 5) Vitesse de sédimentation,
- 6) Collapsus cardio-vasculaire.

L'existence de deux des cinq premiers critères de gravité nous a paru être synonyme de méningococcie fulminante et doit, dans notre expérience, faire redouter la survenue d'un collapsus imminent et mettre en route une surveillance centrée sur la prise de pression veineuse.

Des connaissances physiopathologiques actuelles découlent toute la thérapeutique moderne qui a permis d'améliorer le pronostic.

- le choc endotoxinique expérimental permet de comprendre la majorité des symptômes observés chez l'homme, jusqu'aux lésions cellulaires du collapsus irréversible.

- il s'y associe dans un certain nombre de cas, une coagulopathie de consommation qui aggrave le pronostic et peut être source d'irréversibilité pour certains. L'existence indiscutable de troubles de l'hémostase dans les formes sans collapsus vrai, vient tempérer quelque peu cette affirmation et réduire la valeur de l'héparinothérapie qui, parce qu'elle prévient les coagulopathies expérimentales, a été proposée pour lutter contre les microthromboses disséminées ou les prévenir.

- il ne reste donc plus rien de la conception physiopathologique de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN : l'insuffisance surrénale aiguë n'existe pas ; la nécrose hémorragique des surrénales est tardive (liée aux troubles de l'hémostase et

aux lésions cellulaires) et surtout INCONSTANTE puisqu'on ne la rencontre que dans 60% des cas examinés. Les lésions anatomo-pathologiques sont diffuses et leur importance n'est liée ni à la sévérité du tableau clinique, ni à la présence d'une coagulopathie, ni à l'heure du décès dans notre série. Elles se rencontrent dans n'importe quel choc infectieux.

Le traitement du collapsus ne souffre AUCUN RETARD car de sa vitesse de récupération dépend tout le pronostic final :

- un remplissage vasculaire (par sang ou plasma) associé à de très fortes doses d'Hydrocortisone peut seul le juguler rapidement, mais on se méfiera d'une surcharge qui assombrit le pronostic final. A l'inverse, un collapsus non récupéré en 3 heures laisse des séquelles neurologiques telles que l'enfant décède secondairement ou garde une encéphalopathie sévère.

- L'Héparine en perfusion continue reste classique, les nécroses étendues en représentent la meilleure indication. Son efficacité reste encore à prouver, le nombre de décès sous Héparine, recueillis dans la littérature depuis 1959, étant actuellement supérieur à la mortalité des cas témoins. Elle n'est pas non plus sans risques, car à l'origine d'hémorragies secondaires qui risquent d'aggraver une hémodynamique encore instable.

Passé le cap de cette première phase thérapeutique, les problèmes hémodynamiques secondaires sont loin d'être réglés, aussi une surveillance de tous les instants est-elle indispensable en milieu spécialisé.

Cette étroite collaboration est la seule capable d'améliorer le pronostic des méningococcies fulminantes, notamment des formes à collapsus retardé qui représentent la moitié des décès de notre série.

[illegible]

- • • / • • •

- 8 - BAILLON, TUMBA, RAUBER
Le syndrome de Waterhouse-Friderichsen.
Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 7, pp. 846.
- 9 - BAUMANN F., PEARSON D.E., LEVIN M.
Adrenal cortical steroids in the management of a case of meningococemia.
J. Ped. 1953, 43, 575.
- 10 - BERGDAHL U., EKELOUND H.
Prognosis och behandling vid meningocockinfektioner.
Läkartidn 1967, 64, 2677.
- 11 - BERNARD J.G., MIGNE J., PICAR P.
In "Le capillaire et sa pathologie" 1968, Ed. Lépine.
- 12 - BERNHEIM M., GILLY R., JARLOT B., BOREL, JOFFARD M.
La corticothérapie par voie intraveineuse dans le traitement du purpura fulminans et des méningococcémies graves.
Ped. Lyon 1957, 13, 883.
- 13 - BODDAERT A., AMOUROUX J., ROUJEAU J.
Coagulation intravasculaire disséminée.
Sem. Hop. 1071, 47, 547.
- 14 - BREEN G.E., EMOND R.T., WALLEY R.V.
Waterhouse-Friderichsen syndrome with cortison. Report of two cases.
Lancet 1952, 1, 1140-42.
- 15 - BRODSKY, SIEGEL N.H.
The diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation.
Med. Clin. N. Amer. 1970, 54, 555.

- 16 - CARBON C., POCIDALO J.J.
Le choc endotoxinique expérimental.
Rev. Prat. 1969, 19, 3127-3135.
- 17 - CARTIER F., EMILE J., SZEKELY A.M.
Meningococcies et choc.
J. de Rean. Hop. Cl. B. 1966, 281, Arnette Ed.
- 18 - CELERMAJER J.M.
Meningococemia. Report of two cases treated with
Isoproterenol and Heparin.
Austral. Paediat. J. 1966, 2, 169.
- 19 - CHARLAS J., PAUPE J., VIALATTE J. et coll.
Intérêt de l'Héparine dans le traitement du purpura
fulminans méningococcique.
Ann. Pediat. 1970, 17, N° 8-9, 553-559.
- 20 - CHRISTY J.H.
Treatment of gram-negative shock.
Amer. J. Med. 1971, 50, (1), 77-88.
- 21 - CONINCK A. de
Syndrome de Waterhouse-Friderichsen et gangrène des
extrémités.
Sem. Hop. Ann. Ch. Plastique 1969, 14, 1, 50-55.
- 22 - CORRIGAN J.J., ABILDGAARD C.F., VANDERHEIDEN J.F., SCHULMAN I.
Quantitative aspects of blood coagulation in the
generalized shwartzman reaction.
Pediat. Res. 1967, 1, 39.

.../...

- 23 - CORRIGAN J.J., RAY W.L., MAY N.
Changes in the blood coagulation system associated with septicemia.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 4, 851.
- 24 - CORRIGAN J.J., JORDAN C.M.
Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation.
N. Engl. J. Med. 1970, 283, 778-782.
- 25 - DANIELS W.B.
Cause of death in meningococccic infections, analysis of 300 fatal cases.
Amer. J. Med. 1950, 8, 468.
- 26 - DENMARK T.C., KNIGHT E.L.
Cardiovascular and coagulation complications of group C meningococcal disease.
Arch. Int. Med. 1971, 127, 238.
- 27 - DENNIS L.H., COHEN R.J.
Consumption coagulopathy in fulminant meningococccemia.
J.A.M.A. 1968, 3, 183.
- 28 - ELLMAN L.
Meningococccemia and consumption coagulopathy treated with heparin and dextran 70.
Arch. J. Path. 1971, 127, 134.
- 29 - EMILE J., AMSTUTZ P.
Meningococccies fulminantes.
In "Progrès en Pathologie Infectieuse" par Vic-Dupont 1967, Ed. Flammarion.

30 - EVANS R.W. and coll.

Fatal intravascular consumption C in meningococcal sepsis.
Am. J. Med. 1969, 46, 6, 910-918.

31 - FERGUSON J.H., CHAPMAN D.D.

Fulminating meningococcic infections and so called
Waterhouse-Friderichsen syndrom.
Amer. J. Path. 1948, 24, 763.

32 - FERON J.P. et coll.

Coagulopathie de consommation chez l'enfant (en dehors
de la période néo-natale).
Arch. Fr. Ped. 1971, 28, 5.

33 - FIFE R.

Waterhouse-Friderichsen syndrome with recovery.
J. Pediat. 1951, 38, 522.

34 - FISHBEIN R.

Purpura Fulminans : An analysis of the lesion and the
treatment.
J. Ped. Surg. 1969, 4, N° 3, 320-329.

35 - FONTAN, BATTIN, MORTUREUX.

Syndrome de Waterhouse-Friderichsen chez un nouveau-né
de 5 mois. Nécrose hémorragique des surrénales.
Arch. Fr. Ped. 1965, 20, 1, 115-116.

36 - FOX B.

Disseminated intravascular coagulation and the
Waterhouse-Friderichsen syndrome.
Arch. Dis. Child. 1971, 46, 680.

.../...

- 37 - FREDERICH A.
Le syndrome de Waterhouse-Friderichsen.
Med. Inf. 1959, 66, 7, 35-39.
- 38 - FRIDERICHSEN C.
Nebennieren apoplexie bei kleiten kindern.
Jb. Kinderheilk 1918, 87, 109.
- 39 - FRIDERICHSEN C.
Waterhouse-Friderichsen syndrome.
Acta Endocr. (Kbh) 1955, 18, 482.
- 40 - GIRARD F.
Physiopathologie des méningites suppurées.
Monographies du CMHP 1967, 7, L'Expansion Ed.
- 41 - GOUAULT-HEILMANN M., VARET B.
Le syndrome de coagulation intravasculaire diffuse.
Livrets du Med. 1970, II, 353.
- 42 - GRIFFIN J.W., DAESCHNER W.M.
Meningococcal infections with particular reference to
fulminating meningococcemia (Waterhouse-Friderichsen
Syndrome) treated with cortisone and norépinéphrine.
J. Pediat. 1954, 45, 264.
- 43 - GRIVAUX B., SOULIE J. et coll.
Le choc. Etude physio-pathologique, clinique et théra-
peutique.
Sem. Hop. Paris, 1971, 47, N° 31-34, 2051-2060.
- 44 - GROSS S., MELHORN D.K.
Exchange transfusion with citrated whole blood for
disseminated intravascular coagulation.
J. Pediat. 1971, 78, 415.

- 45 - HALL R.C., HODGE R.L.
Vasoactive hormones in endotoxine shock : a comparative study in cats and dogs.
J. Physiol. 1971, 213, 69.
- 46 - HARDAWAY R.M.
Syndromes of disseminated intravascular coagulation with special reference to shock and hemorrhage.
Ch. C. Thomas Ed. Springfield 1966.
- 47 - HARDAWAY R.M. and coll.
Intensive study and treatment of shock in man.
J.A.M.A. 1967, 199, 779.
- 48 - HARDMAN J.M., EARLE K.M.
Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections.
Arch. Path. 1969, 87, 3, 318.
- 49 - HENOCCH
Ueber Purpura Fulminans
Berl. Klin. Wschr. 1887, 24, 8.
- 50 - HENON, DELAUNAY, BAZIN
Reactions métaboliques provoquées in vivo et in vitro par les endotoxines bactériennes.
Biol. Med. 1968, 57, 6, 472-519.
- 51 - HERRAULT A., MOVY A.
Infections à méningocoque.
EMC. Mal. Inf. (1957) - 8013-A10.
- 52 - HITZIG W.H., STRAUB P.W., LO S.S., FRICK P.G.
Clinical experience with anticoagulant therapy in the management of disseminated intravascular coagulation in children.
Proc. Royal. Soc. Med. 1968, 61, 1138.

- 53 - HJORT P.F., RAPAPORT S.I., JORGENSEN L.

Purpura fulminans. Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the literature.

Scand. J. Haemat. 1964, 1, 169.

- 54 - HJORT P.F., RAPAPORT S.I.

The Shwartzman reaction : pathogenetic mechanism and clinical manifestations.

Ann. Rev. Med. 1965, 16, 135.

- 55 - HODES H.L., MOLOSHOK R.E., MARKOWITZ M.

Fulminating meningococcemia treated with cortisone (use of blood eosinophil count as a guide to prognosis and treatment).

Pediatrics. 1952, 10, 138.

- 56 - HODES H.L.

Care of the critically ill child : Endotoxin shock.

Pediatrics. 1969, 44, 248.

- 57 - HOYNES A.L., BROWN R.H.

Seven hundred twenty seven meningococcic cases.

Ann. Int. Med. 1948, 28, 248.

- 58 - HUSKISSON E.C., HART F.D.

Fulminating meningococcal septicemia presenting with subarachnoid.

B. Med. J. 1969, 2, 231.

- 59 - JEUNE M., CARRON R., BEAUPERE A.

Deux cas de purpura fulminans meningococcique suraigu (cliniquement du groupe purpura fulminans) traités par la cortisone et guéris .

Lyon Med. 1955, 193, 155.

60 - JOSSO F.

Est-il aujourd'hui démontré que certaines fibrinopénies aiguës traduisent des coagulations intravasculaires massives.

Presse Med. 1967, 75, 1989.

61 - JOSSO F., DOSNE A.M.

Les syndromes de défibrination expérimentaux.

Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 35.

62 - KARPATKIN M.

Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation.

Ped. Cl. N. Amer. 1971, 18, 23.

63 - LAJOUANINE , VIDAL

Intérêt capital du traitement d'extrême urgence du purpura fulminans par doses massives d'HSHC.
Extension au traitement du choc endotoxinique.

Gaz. Med. France 1968, 73, 20, 3977-3982.

64 - LASCH H.G.

Coagulation disturbances in shock.

Postgrad. Med. J. 1969, 45, 539.

65 - LE BOUAR Y.

Quelques nouveaux aspects du traitement des méningites purulentes de l'enfant.

Thèse Med. Paris 1969. AGEMP. 108p. + Bibliographie

66 - LE BOUAR Y., MOZZICONACCI P.

Traitement des méningites purulentes de l'enfant.

In "Maladies Infectieuses de l'Enfant - Acquisitions récentes-
par MOZZICONACCI P., pp 25, 1971 - Flammarion Ed.

67 - LEFER A.M.

Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock.

Fed. Proc. 1970, 29, 1836-47.

68 - LEVIN J., CLUFF L.E.

Endotoxemia and adrenal hemorrhage : mechanism for Waterhouse-Friderichsen syndrome.

J. Exp. Med. 1965, 121, 247.

69 - LEVY R., GOGUEL A., MIGNON F.

Purpura fulminans méningococcique. Syndrome de Waterhouse-Friderichsen et coagulopathie de consommation.

Concours Med. 1971, 19, 3529.

70 - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., BROCH J.H., MANAX W.G.

La nature du choc irréversible.

Ann. Anesth. Franç. 1965, 6, 419-441.

71 - LIPINSKI B., JELJASEEWICZ J.

An hypothesis for the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction.

J. Inf. Dis. 1969, 120, 160.

72 - LITTLE J.R.

Purpura fulminans treated successfully with anticoagulation.

J.A.M.A. 1959, 169, 36.

73 - LITTON A.

Haemovascular changes in septic shock.

Postgrad. Med. J. 1969, 45, 551.

74 - MANIOS S.G., KANAKOUDI F., MANIATI E.

Fulminant meningococcemia heparin therapy and survival rate.

Scand. J. Infect. Dis. 1971, 3, 127.

.../...

- 75 - MARGARETTEN W., McADAMS A.J.
Appraisal of fulminant meningococcemia with reference
to Shwartzman phenomenon.
Amer. J. Med. 1958, 25, 868.
- 76 - MARGARETTEN W., CSAVOSSY I., McKAY D.G.
An electron microscope study of a case of meningococcemia
in man.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 114, 268.
- 77 - MARIE J., SERINGE Ph., COUCIN M., MARIE S.J.
Le purpura gangréneux méningococcique.
Sem. Hop. Paris 1946, 22, 326.
- 78 - MASON J.W., KLEEBOEG U., COLMAN R.W.
Plasma kallikrein and hageman factor in Gram-negative
bacteremia.
Ann. Int. Med. 1970, 73, 545.
- 79 - MAY C.D.
Circulatory failure (shock) in fulminant meningococcal
infection. An enquiry into the pathogenesis as an approach
to rational therapy.
Pediatrics 1960, 25, 316.
- 80 - McGEHEE W.G., RAPAPORT S.I., HJORT P.F.
Intravascular coagulation in fulminant meningococcemia.
Ann. Int. Med. 1967, 67, 2, 250-260.
- 81 - McKAY D.G.
Pathology, diagnosis and therapy of disseminated
intravascular coagulation.
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 1129.

.../...

82 - McKAY D.G.

Progress in disseminated intravascular coagulation.
California Med. 1969, 111, 186 et 279.

83 - McLEAN L.D., McLEAN A.P.H., DUFF J.D.

Hemodynamic and metabolic abnormalities in septic shock.
Postgrad. Med. 1970, 48, 114.

84 - MELBY J.C., SPINK W.W.

Comparative studies on adrenal cortical fonction and
cortisol metabolism in healthy adults and in patients
with shock due to infection.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 1791-98.

85 - MESSERSCHMITT J. et coll.

Meningite avec purpura nécrotique et paralysie des
membres inférieurs chez un nourrisson de 17 mois. Evolution
favorable.
Sem. Hop. 1970, 46, 37 et 38, 2348-2383.

86 - MONSALLIER J.F.

Traitement du choc toxique.
Presse Med. 1967, 75, 2109.

87 - MORIAU M., MASURE R.

Diagnostic et traitement des processus de coagulation
intravasculaire.
Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1968, 8, 5.

88 - MOTSAY G.J., ALHO A., LILLEHEI R.C.

Effects of corticosteroids on the circulation in shock :
experimental and clinical results.
Fed. Proc. 1970, 29, 1861-73.

- 89 - MOZZICONACCI P.
Traitement des méningococcies.
C.C.M.H. 1967, 8, 10, 891-897.
- 90 - NAJJAR S.S., AHMAD M.
Heparin in fulminant meningococcemia.
J. Pediatrics 1969, 75, 3, 449-453.
- 91 - NELSON J., GOLDSTEIN N.
Nature of Waterhouse-Friderichsen syndrome.
J.A.M.A. 1951, 146, 1193.
- 92 - NIKLASSON P.M., LUNDBERGH P., STRANDELL T.
Prognosis factors in meningococcal disease.
Scand. J. Infect. Dis. 1971, 3, 17.
- 93 - OMS. Rapport épidémiologique et démographique.
1960, 13, N° 4, 208
1961, 14, N° 8, 292
1968, 21, N° 7, 478
- 94 - PAUPE J., CHARLAS J.
Traitement du purpura fulminans méningococcique.
J. des Agrégés 1970, 3, n° 12, 569-572.
- 95 - PIERSON
A propos de 107 cas de méningites purulentes du premier
âge.
Arch. Franç. Ped. 1959, 16, 286.

.../...

- 96 - POISVERT M., DEBRAS Ch.
Physiopathologie du choc.
Ann. Anesth. Franç. 1967, 8, 1215.
- 97 - RATNOFF O.D., NEBEHAY W.G.
Multiple coagulative defects in a patient with the
Waterhouse-Friderichsen syndrome.
Ann. Int. Med. 1962, 56, 627.
- 98 - SANDOR
Coagulation intravasculaire disséminée.
Thèse Lille, 1971.
- 99 - SEARCY R.L., SIMMS N.M., LOW E.M.
A simple method for rapid detection of hyperfibrinogenemia.
Am. J. M. Tech. 1967, 33, 326.
- 100 - SEELER R.A.
Recovery from disseminated intravascular coagulation
without heparin.
J.Amer.Med.Ass.1971, 215, 1827.
- 101 - STIEHM E.R., DAMROSCH D.S.
Factors in prognosis of meningococcal infection. Review
of 63 cases with emphasis on recognition and management
of severely ill patient.
J. Pediat. 1966, 68, 457.
- 102 - THOMAS L., GOOD R.A.
The effect of cortisone on the Schwartzman reaction. The
production of lesion ressembling the dermal and generalized
Schwartzman reaction by a single injection of bacterial toxin
in cortisone-treated rabbits.
J. Exp. Med. 1952, 95, 409.

- 103 - TOIT H.J. and coll.
Treatment of endotoxic shock with isoproterenol.
Lancet 1966, 16 july, 143.
- 104 - TONZ D., AUFDERMAUR F.
Erfolgreiche behandlung eines Waterhouse-Friderichsen
syndrom mit heparin.
Schw. Med. Wschr. 1967, 97, 1611.
- 105 - VACHON F., EMILE J., BAZIN C.
Conception actuelle du traitement du choc infectieux.
J. Rean. Hop. Cl. Bernard. Paris, 1968, p. 203, Arnette Ed.
- 106 - VACHON F., BAZIN C.
Choc infectieux : diagnostic clinique et traitement.
Rev. Prat. 1969, 19, 3191.
- 107 - VAN DER HORST R.L.
Purpura fulminans, review of cases.
South Afr. Med. J. (Capetown) 1968, 42, N° 47, 1293-1295.
- 108 - VERGOZ D.
Les coagulations de consommation : définition et limite
d'application d'un concept notamment dans le domaine des
états de choc.
Presse Med. 1971, 79, 431.
- 109 - VERSTREATE
Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire
disséminée.
Sem. Hop. Paris 1968, 44, 636.

- 110 - VIC DUPONT V., COULAUD J.P., CARBON C.
Le choc au cours des infections.
J. Rean. Hop. Cl. Bernard Paris 1968, p. 121, Arnette Ed.
- 111 - VIDAL J.L.
A propos de 9 cas de purpura fulminans.
Thèse Med. Paris 1965.
- 112 - VILLEY R., ARDAENS M.
Purpura fulminans familial.
Journées Med. Caen 1966, 1, 49.
- 113 - WADDELL W.B., SALTZMAN H.A., FUSON R.L., HARRIS J.
Purpura gangrenosa treated with hyperbaric oxygenation.
J.A.M.A. 1965, 191, 971.
- 114 - WASHBURN T.C., MEDEARIS D.N., CHILDS J.B.
Sex difference in susceptibility to infections.
Pediatrics 1965, 35, 57.
- 115 - WATERHOUSE R.
A case of suprarenal apoplexy.
Lancet 1911, 1, 577.
- 116 - WEILL J., LEMOIGNE A.
Traitement du purpura fulminans ménégoococcique de l'enfant.
Entretiens de Bichat 1971, 297-302.
- 117 - WILLIAMS T.B., CAVANAGH D.
Experimental endotoxin shock.
Amer. J. Obst. Gyn. 1970, 108, 1171.



118 - WINKELSTEIN A. and coll.

Fulminant meningococcemia and disseminated intravascular coagulation.

Arch. Int. Med. 1969, 124, 55-59.

119 - WOLF R.E., BIRBARA C.A.

Meningococcal infections at an army training center.

Amer. J. Med. 1968, 44, 243.

120 - WOLTER R., LOEB H.

Deux cas de purpura fulminans septicémique traités par l'hydrocortisone intraveineuse.

Acta Ped. Belg. 1956, 10, 130.

-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

=====

	Page
INTRODUCTION	1
I.- HISTORIQUE ET DEFINITIONS	2
II.- RESUME DES OBSERVATIONS	10
III.- ANALYSE DES OBSERVATIONS	37
A. <u>Terrain et Epidémiologie</u>	38
B. <u>Signes de début</u>	42
C. <u>Signes cliniques à l'admission</u>	45
D. <u>Signes biologiques</u>	49
E. <u>Complications</u>	55
1 - liées au collapsus	55
2 - liées à la surcharge	57
3 - liées aux troubles de l'hémostase ..	62
4 - liées à l'infection	67
F. <u>Evolution finale et Mortalité</u>	69
G. <u>Anatomo-Pathologie</u>	77
IV.- ELEMENTS DE PRONOSTIC	80
A. <u>Elements de pronostic clinique</u>	82
B. <u>Elements de pronostic biologique</u>	89
C. <u>Coagulopathie de consommation</u>	96
D. <u>Critères de gravité à l'admission</u>	103
E. <u>Pronostic en fonction du traitement</u>	108
1 - Vitesse de récupération du collapsus	108
2 - Evolution sous Héparine	113
3 - Problèmes thérapeutiques ultérieurs.	118

.../...

V.- PHYSIOPATHOLOGIE	125
A. <u>Choc Endotoxinique</u>	126
1 - Choc endotoxinique expérimental	126
2 - Physiopathologie	127
3 - Modifications obtenues par certaines drogues	130
B. <u>Troubles de l'hémostase</u>	133
1 - Phénomène de Shwartzman généralisé ...	133
2 - Applications aux M. fulminantes	135
3 - Applications thérapeutiques	139
VI.- TRAITEMENT	144
- Reconnaître un état de choc	144
- Apprécier les éléments de gravité de toute méningococcémie	145
- Conduite à tenir avant l'état de choc ...	147
A. <u>Traitement des premières heures</u>	148
1 - Lutte contre le choc	148
- Sang et Plasma	148
- Hydrocortisone	149
- Oxygénothérapie	150
2 - Antibiotiques	150
3 - Héparine	151
4 - Gestes complémentaires	153
Schéma thérapeutique	154
B. <u>Surveillance en Réanimation</u>	156
1 - Installation et premiers gestes	156
2 - Faire le point de la situation	157
C. <u>Problèmes évolutifs en suspens</u>	159
1 - Inflation liquidienne et troubles hémodynamiques secondaires	159
2 - Troubles de l'hémostase et accidents hémorragiques secondaires	160
3 - Troubles neurologiques secondaires ...	161
4 - Troubles cutanés	161
D. <u>Déductions thérapeutiques</u>	162
1 - Troubles hémodynamiques	162
- Digitaliques	163
- Isoprotérénol	163
- Accidents de surcharge	164
2 - Troubles de l'hémostase	164
- Héparine	164
- Exsanguino-Transfusion	165
CONCLUSIONS GENERALES	167
BIBLIOGRAPHIE	I à XVII

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

PI P. MOZZICONACCI

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

